

**Klinische und zytologische Untersuchungen zum
Einfluss von Gengigel® Prof auf Gingiva und
Mundschleimhaut**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-
Schiller-Universität Jena

von

Christian Nacke

geboren am 02.07.1977 in Gotha

und

Sylvia Nebel

geboren am 01.02.1977 in Sonneberg

Gutachter

1. _____

2. _____

3. _____

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	2
2	Einleitung und Aufgabenstellung	4
3	Einführung in die Thematik	6
3.1	Die Morphologie der Mundschleimhaut	6
3.2	Histologie und Zytologie der Mundschleimhaut	8
3.3	Die exfoliativ-zytologische Methode zur Beurteilung von Schleimhautveränderungen	17
3.4	Hyaluronsäure	21
3.5	Gingivitis	32
3.6	Xerostomie nach therapeutischer Strahlentherapie	42
3.7	Lichen ruber planus	48
4	Material und Methode	59
4.1	Probandenauswahl	59
4.2	Präparat	60
4.3	Untersuchungsablauf	61
4.4	Untersuchungsmethoden	62
4.5	Statistische Auswertung	67
5	Methodenkritik	72
6	Ergebnisse	76
6.1	Klinische Untersuchung	76
6.2	Klinische Indizes	78
6.3	Exfoliativ-zytologische Untersuchung	83
6.4	Subjektive Einschätzung mittels Fragebogen	94
7	Diskussion	97
7.1	Klinische Veränderungen	97
7.2	Klinische Indizes (API und SBI)	100
7.3	Exfoliativ-zytologische Ergebnisse	103
7.4	Subjektive Patientenbeurteilungen mittels Fragebogen	115
7.5	Klinische Empfehlungen	119
8	Schlussfolgerungen	121
Anhang	Literaturverzeichnis Fragebogen	I XXIX

1. Zusammenfassung

Bestimmte Erkrankungen der Mundschleimhaut wie oraler Lichen ruber stellen trotz allen medizinischen Fortschritts noch ein erhebliches therapeutisches Problem dar, das derzeit nicht gelöst ist und für die davon Betroffenen ein erhebliches Leidenspotential birgt. In der vorliegenden Untersuchung sollte der Einfluss des Präparates Gengigel® Prof, das als Wirkstoff Hyaluronsäure enthält, auf die erkrankte Mundschleimhaut untersucht werden. Patienten mit oralem Lichen ruber, weiterhin Patienten mit Schleimhautproblemen im Zusammenhang mit Tumorbehandlung und daraus resultierender Mukositis und Xerostomie sowie Gingivitispatienten wurden in die Studie einbezogen und mit gesunden Probanden verglichen. Die Patienten und Probanden wurden vom Untersucher klinisch beurteilt, Approximalraum-Plaques- und Sulkus-Blutungs-Index erfasst, zytologische Abstriche von Gingiva und Wangenschleimhaut entnommen und nach Färbung und Zellauszählung Keratinisations- und Karyopyknose-Index bestimmt sowie die subjektiven Aussagen der Patienten standardisiert erfragt.

Es konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden:

Die klinische Beurteilung zeigte bei den Gingivitis- und Tumorpatienten nach der Applikation des Gels eine deutliche Verringerung der Entzündungszeichen.

Bei den Lichen ruber-Patienten nahm die sichtbare Hyperkeratose der Schleimhaut deutlich ab.

In den drei Patientengruppen waren vor Beginn der 14tägigen Therapie Plaques- und Sulkus-Blutungs-Index gegenüber den Gesunden signifikant höher. Nach Anwendung des Gels sank der API in allen Gruppen signifikant. Bei den Gingivitis- und Tumorpatienten wurde auch vier Wochen nach Therapieende ein signifikant reduzierter Plaquesindex ermittelt. Der Sulkus-Blutungs-Index nahm bei den Gingivitis- und Tumorpatienten signifikant ab, sowohl nach der Anwendung des Gels als auch vier Wochen nach Therapieende. Die Patienten aller drei Erkrankungsgruppen gaben eine Besserung der subjektiven Beschwerden nach Gelapplikation an, das kann eine Intensivierung der vorher schmerzhaften Mundhygiene ermöglichen und bessere Plaques- und Blutungswerte zur Folge haben. Die exfoliativ-zytologischen Untersuchungen verifizierten die auch klinisch sichtbare starke Schleimhautverhornung bei den Patienten mit Lichen ruber. Nach der zwei-

wöchigen Anwendung von Gengigel® Prof war diese Hyperkeratose sowohl an der Gingiva als auch an der Wange deutlich reduziert bzw. nicht mehr zu finden, die Werte der zytologischen Indizes glichen sich denen der Gesunden an.

Bei den Gingivitispatienten waren die im zytologischen Bild von Gingiva und Wange gefundenen Indizes im Vergleich zu denen der Gesunden signifikant niedriger.

Die Therapie führte zu einer Normalisierung der Werte und Angleichung an die Werte der Gesunden.

Bei den Tumorpatienten waren die zytologischen Veränderungen während und nach der Therapie nur geringfügig verändert, obwohl die subjektive und klinische Einschätzung eine deutliche Besserung der Schleimhautproblematik ergab.

Schlussfolgerungen:

Bei den Patientengruppen verringerte sich die klinisch sichtbare Entzündung und in der Folge nahmen Plaque- und Sulkus-Blutungs-Index ab. Die Angaben der Patienten verdeutlichen die Besserung der subjektiven Beschwerden, die vor allem bei den Lichen ruber- und Tumorpatienten einen erheblichen Schweregrad haben können und folglich die Lebensqualität beeinträchtigen.

Im zytologischen Bild wird die Reduktion der ausgeprägten Verhornung der Schleimhaut bei den Patienten mit Lichen ruber deutlich.

Die Verbesserung klinischer Befunde, der Indizes und des zytologischen Bildes nach der Anwendung von Gengigel® Prof in den Patientengruppen führt zu der Schlussfolgerung, dass bei pathologischen Veränderungen der Mundschleimhaut die Anwendung des Gels, das keinerlei Nebenwirkungen hat, empfohlen werden kann.

Bei der bakteriell verursachten Gingivitis ist eine kausale Therapie durch individuelle und professionelle Mundhygiene möglich und sollte präferiert werden. Im Einzelfall ist eine begleitende Gengigel® Prof-Anwendung denkbar.

Bei den Patienten mit Lichen ruber und strahlenbedingter Mukositis sowie Xerostomie ist bisher keine ursächliche Therapie möglich. Hier sollte jede Möglichkeit einer Verbesserung der ausgeprägten subjektiven Beschwerden mit einem erheblichen Leidensdruck genutzt werden und die Gengigel® Prof-Applikation ausdrücklich empfohlen werden, da sie, wie klar gezeigt werden konnte, nicht nur subjektiv, sondern auch objektiv zur Besserung der Schleimhautbefunde führt. Die Behandlung muss in Abhängigkeit von der Beschwerdesituation der Patienten über einen längeren Zeitraum realisiert werden.

2. Einleitung und Aufgabenstellung

Viele Erkrankungen können trotz medizinischer Fortschritte derzeit lediglich symptomatisch therapiert werden.

Ein solches Krankheitsbild ist der orale Lichen ruber, eine Erkrankung mit weitgehend unklarer Genese. Ein weiteres ist die durch Strahlentherapie ausgelöste Radiomukositis und Xerostomie bei Patienten mit Tumorleiden im orofazialen Bereich.

Die Probleme und Beschwerden an der Mundschleimhaut der Patienten mindern die Lebensqualität erheblich.

In dieser Studie wurde Gengigel® Prof, ein medizinisches Präparat, das Hyaluronsäure in einer Konzentration von 0,8% enthält, auf seine Wirksamkeit besonders bei Lichen ruber- und Tumorpatienten geprüft.

Es stellt sich die Frage, ob eine Behandlung mit exogen applizierter Hyaluronsäure ein neuer Ansatz bei diesen Krankheitsbildern sein könnte.

Hyaluronsäure ist ein physiologischer extrazellulärer Bestandteil des Bindegewebes in der Mundschleimhaut (CORTIVO et al., 1986; TAMMI et al., 1990; MANGKORNKARN u. STEINER, 1992) und hat protektive (HASCALL und HASCALL, 1981; TOOLE, 1981) und regulierende Funktionen (BRECHT et al., 1986; TAMMI et al., 1990; STAMENKOVIC et al., 1995). Die mechanische Schutzfunktion (BARTOLD et al., 1982), der antiödematöse Effekt (STAMENKOVIC und ARUFFO, 1995), die entzündungshemmende Wirkung (VARMA und VARMA, 1983) und der geweberegenerierende Einfluss (TOOLE, 1991; TOOLE, 1997) ließen die Anwendung von exogen zugeführter Hyaluronsäure bei Patienten mit oralem Lichen ruber und solchen mit Xerostomie nach Tumorthherapie aussichtsreich erscheinen.

Auch in der Therapie der Gingivitis stellten bereits PAGNACCO et al. (1997) sowie PISTORIUS et al. (2002) eine signifikante Reduktion des Sulkus-Blutungs-Index (SBI) durch eine exogene Applikation von Hyaluronsäure fest.

Die Wirkung der Hyaluronsäure auf Entzündungszustände bei einer Gingivitis sollte deshalb auch in dieser Studie eingeschätzt werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit bestand darin, nachzuweisen, ob und inwieweit es unter der Applikation von Hyaluronsäure zu Veränderungen klinisch sichtbar erkrankter Mundschleimhautbereiche kommt. Dies wurde im Rahmen einer

klinischen und exfoliativ-zytologischen Untersuchung geprüft. Die subjektive Beurteilung der Patienten wurde mittels Fragebogen erfasst und ausgewertet.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

- Welche Veränderungen ergaben sich an der Mundschleimhaut nach der Applikation von Hyaluronsäure bei der subjektiven Beurteilung durch den Untersucher?
- Traten nach der Applikation von Gengigel® Prof Veränderungen von Plaque-Index (API) und Sulkus-Blutungs-Index (SBI) auf?
- Zeigten sich nach der Gengigel® Prof-Anwendung bei der exfoliativ-zytologischen Untersuchung Abweichungen gegenüber dem Ausgangszustand?
- Welche Aussagen zur Wirkung von Gengigel® Prof wurden durch die Patienten in einem Fragebogen ermittelt?
- Können therapeutische Empfehlungen aus den Untersuchungsergebnissen abgeleitet werden?

3. Einführung in die Thematik

3.1 Morphologie der Mundschleimhaut

Die Mundhöhle ist von Schleimhaut ausgekleidet. Die Mundschleimhaut wird je nach geweblichem Aufbau und Funktion in drei Typen eingeteilt (STEINBICKER, 1988; HELLWIG et al., 1999). Es werden die mastikatorische, die spezielle und die auskleidende Mukosa unterschieden.

Die Gingiva

Als Gingiva wird die den Alveolarfortsatz bedeckende Schleimhaut bezeichnet. Den Übergang von auskleidender Mukosa zur Gingiva kennzeichnet die mukogingivale Grenzlinie.

Unterteilt wird die Gingiva in:

- interdentale Gingiva
- freie marginale Gingiva
- befestigte Gingiva.

Die interdentale Gingiva füllt den Raum zwischen zwei Zähnen aus. Sie besitzt eine vestibuläre und orale Papille. Zwischen diesen, unterhalb des Kontaktpunktes zweier benachbarter Zähne, liegt eine sattelförmige Einsenkung (= Col). Der Col besitzt kein keratinisiertes Epithel und ist daher besonders für mechanische, chemische und mikrobiologische Irritationen anfällig (HELLWIG et al., 1999).

Die freie Gingiva befindet sich koronal. Sie beginnt im Bereich der Schmelz-Zement-Grenze, läuft flach aus, besitzt eine glatte Oberfläche und ist ca. 0.8–2,5 mm breit. Ihre epitheliale Haftung an die Zahnoberfläche wird durch das Verbindungsepithel realisiert und sichert die Integrität des Gewebes. Das Verbindungsepithel ist der klinisch nicht sichtbare, etwa 2 mm breite, dem Zahn ringförmig anliegende epitheliale Anteil der Gingiva.

An die freie Gingiva schließt sich die befestigte Gingiva an. Die Grenze ist vestibulär als gingivale Furche sichtbar. Sie ist ca. 1-9 mm breit und über Bindegewebsfasern fest mit dem Alveolarknochen und dem Wurzelzement verbunden und somit nicht

verschiebbar. Die Oberfläche der gesunden befestigten Gingiva erscheint wegen der ansetzenden kollagenen Fasern orangenschalenartig. Sowohl die freie als auch die befestigte Gingiva sind von fester Konsistenz und zeigen eine blassrosa Farbe. Ausnahmen findet man bei dunkelhäutigen Menschen, bei denen die Gingiva bräunlich bis schwarz pigmentiert ist. Pathologische Farbveränderungen zeigen sich bei Metallintoxikationen (Pb, Bi) oder bei Amalgamtätowierung der Gingiva.

3.2 Histologie und Zytologie der Mundschleimhaut

Histologie der Mundschleimhaut

Das Epithel der Mundhöhle besteht aus mehrschichtigem Plattenepithel. Bei der Schichtung der Zellen kann man ein Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum und ein Stratum corneum unterscheiden. Ein Stratum corneum besitzen nur das orale Gingivaepithel und das Epithel des harten Gaumens. Die übrige Mundschleimhaut besteht aus unverhorntem, mehrschichtigem Plattenepithel.

In den verhornten Arealen der Mundschleimhaut muss zwischen unterschiedlichen Verhornungsarten unterschieden werden. LANGE (1965a und 1972) fand in seinen Untersuchungen zum oralen Gingivaepithel zwei verschiedene Keratinisationstypen, die Orthokeratinisation und die Parakeratinisation. Sie verhielten sich numerisch im Verhältnis von 1:4. Die Orthokeratinisation weist ein Stratum corneum ohne Kernpersistenz auf. Zur Parakeratinisation zählen alle Mischformen mit wechselnden Abschnitten von kompletter und inkompletter Verhornung.

Entscheidende morphologische Kriterien sind Kernpersistenz in den oberflächlichen Zelllagen, die Ausbildung eines Stratum corneum und das Auftreten eines keratohyalinhaltigen Stratum granulosum. Keratohyalin ist eine Mischung verschiedener Proteine, die an freien Polysomen synthetisiert werden. Färberisch-lichtmikroskopisch ist Keratohyalin stark basophil und erscheint granulär. Es kann die Zellen des Stratum granulosum ganz ausfüllen (SCHIEBLER, 1996).

Bei der Orthokeratinisation besteht das Stratum basale aus einer Reihe länglicher Zellen mit ovoiden, chromatinreichen Kernen. Das Stratum spinosum zeigt Interzellularbrücken und im oberen Teil perinukleär schwärzlich-violette Granula. Im Stratum granulosum kann man in allen zwei bis drei Lagen Keratohyalingranula nachweisen. In den tieferen Schichten des Stratum granulosum ist der Kern noch sichtbar, geht aber unter perinukleärer Hofbildung und Kernpyknose zugunsten der Größe der Keratohyalingranula zunehmend verloren. Die sich anschließende Hornschicht ist durch abgeplattete Zellen mit einem breiten, eosinophilen und lamellären Hornsaum gekennzeichnet.

Die Parakeratinisation oder unvollständige Verhornung weist lichtmikroskopisch bis auf das Stratum spinosum keine Unterschiede zur Orthokeratinisation auf. Im oberen

Stratum spinosum kommt es zur Bildung einer intraepithelialen Verdichtungszone mit länglichen, strichförmigen Zellen. Keratohyalin granula sowie ein Stratum corneum fehlen vollständig. Die oberste Schicht besteht aus extrem abgeplatteten Zellen mit pyknotischen Kernen.

Betrachtet man weitere Studien über die Verhornung der Gingiva, so muss man feststellen, dass es unterschiedliche Auffassungen zu diesem Thema gibt. Dabei geben GLICKMAN (1958), COHEN (1959) und SCHULTZ-HAUDT (1966) in ihren Studien eine regelrechte Verhornung an. GOLDMAN et al. (1964), MORGENROTH et al. (1964) und LEONHARDT (1967) bezeichnen alle Übergänge von nicht keratinisierter Gingiva über parakeratinisierte und orthokeratinisierte Gingiva als Normalbefund. Vier unterschiedliche Keratinisationstypen unterscheiden im Jahr 1959 WEINMANN and MEYER. Sie sprechen von voller Keratinisation, von Parakeratinisation, Orthokeratinisation und fehlender Keratinisation.

Die Ausprägung der keratinisierten Gingiva scheint von entscheidender Bedeutung für ihre Entzündungsbereitschaft zu sein. Nach LANG und LÖE (1972) kann bei einer keratinisierten Gingiva von weniger als zwei Millimeter Stärke trotz guter Mundhygiene eine Entzündung persistieren.

Bei genauer Betrachtung der Gingiva bestehen die Zellen des Stratum basale aus isoprismatischen oder niedrig prismatischen Zellen, die mit ihrer Längsachse senkrecht zur Unterlage stehen. Das Stratum spinosum weist mehrere Reihen unregelmäßig geformter, polygonaler Zellen auf, die größer und heller erscheinen als die der Basalzellschicht. Die Zellen des Stratum granulosum und corneum sind länglich und abgeplattet.

Zytologie der Mundschleimhaut

Die Zellen der Mundschleimhaut können in einzelne Zellklassen unterteilt werden. Die Einteilung der Zellklassen beruht auf der Klassifizierung von PAPANICOLAOU und TRAUT (1948) und PAPANICOLAOU (1954). Ursprünglich für das vaginale Epithel ausgearbeitet, wurde diese Einteilung später für orale Fragestellungen modifiziert (ANDERMATT, 1950; EISENRING, 1955; SCHRÖDER, 1959; HAHN, 1964). Als Grundlage für diese Klassifizierung gelten die Morphologie der einzelnen Zelle sowie die färberischen Gesichtspunkte.

Die zytologische Klassifikation von Epithelzellen nach LANGE (1973) beinhaltet folgende Zelltypen:

1. ST2 (superficial type) = Hornschollen ohne Zellkern

Diese Zellelemente sind Ausdruck eines ablaufenden Keratinisationsprozesses. Sie erscheinen unregelmäßig, polygonal, eosinophil oder orangeophil. In der Gegend des ehemaligen Zellkernes findet man häufig einen transparenten Bezirk (Kernhöhle).

2. ST1 (superficial type) = Superfizialzellen mit pyknotischem Zellkern

Diese Zellen sind die größten im Abstrich. Sie haben eine polygonale Gestalt. Der Zellkern geht in einen pyknotischen Zustand über. Das Zytoplasma der jüngeren Formen stellt sich zyanophil, das der älteren eher eosinophil dar.

3. IT1, IT2 (intermediate type) = tiefe und oberflächliche Intermediärzellen

Die Zellen sind mittelgroß und oval. Sie weisen eine Tendenz zur Streckung auf (Navikularzellen). Das Zytoplasma ist zyanophil, die Kerne sind groß und zeigen bei Typ 1 eine feine Strukturierung. Bei Typ 2 kann man aufgrund der beginnenden Keratinisation eine bläschenförmige Kernumwandlung erkennen.

4. OBT (outer basal type) = Parabasalzellen

Diese Zellen besitzen eine runde bis ovale Form. Der Zellkern ist groß und zeigt feine Strukturierungen. Das Zytoplasma ist zyanophil.

5. IBT (inner basal type) = Basalzellen

Die Form der Basalzellen ist den Parabasalzellen sehr ähnlich. Der Zellkern ist groß, bläschenförmig und stark gefärbt. Das Plasma bildet einen schmalen Saum. Die Zellen sind zyanophil.

WEINMANN (1940) unterschied sechs Zelltypen (Typ A bis F), wobei er auf die färberischen Kriterien des Kerns und des Plasmas Wert legte. ANDERMATT differenzierte im Jahre 1950 drei Kategorien von Zellen, indem er unverhornte Zellen

von Zellen im beginnenden Verhornungsstadium und Zellen im fortgeschrittenen Verhornungsstadium (kernlose Hornschollen) unterschied.

SCHREUSS et al. (1953) teilten die Zellen nach Färbung, Art der Lagerung (einzeln oder in Haufen), Art der Kanten (glatt oder eingerollt), Art der Zellgrenzen (scharf oder verschwommen) und Größe der Kerne ein.

Ausschließlich nach morphologischen Kriterien bewerteten HUGOSON and LINDHE (1971) die Zellen. Sie grenzten kernlose Superfizialzellen von Superfizialzellen mit pyknotischen Kernen und mit Kernschatten von Intermediärzellen und von Parabasalzellen ab.

Zytologische und histochemische Vorgänge im Prozess der Keratinisierung

Das Epithel der Mundschleimhaut unterliegt einer ständigen Exfoliation. Der Ursprung liegt im Stratum basale. Dort kommt es zur Differenzierung der Basalzelle zur zellkernfreien Hornscholle. Eine Zelle des Stratum basale teilt sich alle 200-400 Stunden. Eine Tochterzelle davon persistiert als Stammzelle in dieser Epithelschicht, während die andere Tochterzelle unter Verlust der Teilungsfähigkeit durch das Stratum spinosum und das Stratum granulosum bis ins Stratum corneum wandert, um hier als Scholle abgeschilfert zu werden (GRAWKRODGER, 1995). Der Prozess dauert nach GRAWKRODGER (1995) und nach LINDHE (1998) etwa dreißig Tage. Eine neuere Studie (CELENLIGIL-NAZLIEL et al., 2003) ergab, dass keinesfalls hauptsächlich die Basalzellen für die Proliferation des Gingivaepithels durch Mitose verantwortlich sind, sondern zum größten Teil die in der suprabasalen Schicht gelegenen Parabasalzellen. Dies wurde durch Messung eines nuklearen Proteins, das mit dem Zellzyklus im Zusammenhang steht (PCNA= Proliferating cell nuclear antigen), festgestellt.

Dabei kommt es zur Abnahme der Zellorganellen (Mitochondrien, Endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat, freie Ribosomen). Das Chromatin des Zellkerns zeigt anfangs eine feine netzartige Struktur, im Verlauf verdichtet es sich zunehmend, was als Pyknose bezeichnet wird (SOOST UND BAUR, 1990).

Ein Kennzeichen der Verhornung ist der Abbau des zellulären Funktionsapparates und die Zunahme von Strukturbestandteilen. „Tonofilamente, Tonofibrillen, Keratohyalinkörperchen und zellverknüpfende Desmosomen werden unter

Mitwirkung eiweißabbauender und Nukleinsäuren depolymerisierender Enzyme in einer zytoplasmatischen Differenzierung zu Hornschollen umgeformt (LANGE, 1971).“ Keratohyalinkörperchen sind lichtmikroskopisch erkennbare, häufig konzentrisch um den Kern angeordnete amorphe und irreguläre Partikel. Sie entstehen im Stratum granulare. Ihre Bedeutung ist unbekannt.

Der Übergang ins Stratum corneum vollzieht sich in etwa 14 Stunden. Er wird als „plötzlich einsetzender, rasch ablaufender und jede Zelle einzeln betreffender Vorgang und daher als Sprung in die Verhornung beschrieben“ (SCHRÖDER, 2000). Es kommt durch Enzymfreisetzung zur endgültigen Auflösung des Kerns und der verbliebenen Zellorganellen. Die Zellmatrix und filamentäre Bestandteile werden zu einem dichten Netz kondensiert und durch Glucosaminglycane verkittet.

Keratin ist ein fibrilläres Protein mit einem hohen Gehalt an Cystein. Der darin enthaltene Schwefel wird im Stratum corneum oxidativ in die Disulfidform überführt und trägt so neben Wasserstoffbrückenbindungen und elektrostatischen Bindungskräften zur Stabilität der Verhornungsschicht bei. Interessant ist, dass in tieferen Schichten die Disulfidbrückenbindung unterbunden wird, bedingt durch eine hohe Aktivität des Pentosephosphatzzyklus und einen damit verbundenen hohen Gehalt an NADPH⁺. Das bedeutet, dass für eine Keratinquervernetzung das Niveau der Hornscholle erreicht sein muss. Der terminale Abschilferungsprozess besteht in der Ablösung der oberflächlichen Hornschollen aus dem Stratum corneum. Der Abschilferungsprozess wird heute als enzymatisch gesteuerte Auflösung der mucoproteid- und glucosaminglycanreichen Kittsubstanzen angesehen, ausgehend von einer hohen Konzentration des Enzyms Hyaluronidase an der epithelialen Oberfläche (LINDHE, 1998; SCHRÖDER, 2000).

Zellhäufigkeiten

Die Mundschleimhaut ist in ihren einzelnen Regionen unterschiedlich stark keratinisiert. WEINMANN war im Jahre 1940 einer der ersten, der diese Unterschiede beobachtete.

Die Verhornung ist an der Anzahl kernloser Hornschollen zu messen. Betrachtet man die Zellen des gesunden oralen Epithels, so besteht der größte Anteil aus Superfizialzellen (ST1) und kernlosen Schollen (ST2). Intermediärzellen sind nur in

geringer Anzahl zu finden und Zellen aus der basalen und parabasalen Schicht werden nur sehr selten angetroffen. Diese Zellhäufigkeiten in Abstrichen wurden von mehreren Autoren untersucht (CALONIUS, 1961; LANGE und LANGE, 1964; RITTERMANN und AURER-KOŽELJ, 1964; LANGE, 1965a; LANGE, 1965b; AURER-KOŽELJ, 1967; GRÄBER et al., 1980).

Die Gingiva besitzt mit 55% nach dem harten Gaumen und dem Zungenrücken den höchsten Keratinisierungsgrad (BANOCZY, 1978). Das stimmt mit den Ergebnissen von Lange aus dem Jahre 1972 überein, der 52% kernlose Schollen am oralen Gingivaepithel fand.

Die Gaumenschleimhaut besitzt die dickste Schicht verhornter Zellen, die Gingiva enthält weniger Hornschollen und hauptsächlich eosinophile, pyknotische Zellen (LEPSIEN, 1998).

KELLNER et al. (1975) stellten bei Untersuchungen von 200 Gingivaabstrichen ein seltenes Vorkommen von kernlosen Epithelzellen fest und deuteten deren Vorkommen als Zeichen einer Hyperkeratose.

Interessant sind auch die Beobachtungen von KLEBER (1978), der an 51 gesunden männlichen Probanden Abstriche der Gingiva in der Molarenregion mit denen im Frontzahnbereich verglich. Er fand nicht nur erhebliche Unterschiede bezüglich der Anzahl der kernlosen Hornschollen, sondern auch ein differentes Vorkommen bei den anderen Zelltypen. Die Erklärung für diese Abweichungen ist die erhöhte Wachstumsrate bei gleichzeitiger vermehrter Abschilferung der Schollen im Frontzahngebiet. Ein erhöhter Zellumsatz soll mit einer Verminderung der Keratinisation einhergehen (PINKUS, 1951; STEGEMANN et al., 1974). LANGE (1965) beobachtete bei stärkeren exogenen Reizen wie mechanischer Belastung beim Kauen eine stärkere Verhornung mit einer Hornschollen-Quote von 90%. Er spricht von einer ausgeprägten Rechtsverschiebung im Zellbild.

Gesichert ist, dass es bereits physiologisch zur Abstoßung epithelialer Elemente der Mundschleimhaut kommt (DIELERT und FUNK, 1983).

Exogene und endogene Faktoren beeinflussen das orale Epithel. Exogene Faktoren sind die Anwendung von Mundhygienemitteln, die Nahrungsaufnahme und Rauchgewohnheiten. Als endogene Faktoren gelten die Rasse, hormonale Veränderungen, der Einfluss von Kontrazeptiva, das Alter und das Geschlecht .

Im Bezug auf Mundhygienemittel fanden WANNENMACHER (1964), CORNELLI (1965), ATTSTRÖM and BJÖRN (1968), dass Zusätze in Zahnpasten zu zytologisch nachweisbaren Veränderungen führen.

PINKUS (1951), STEGEMANN et al. (1974) und KLEBER (1978) fanden im Frontzahnggebiet eine höhere Epithelumsatzrate infolge einer vermehrten Abschilferung durch Nahrungsmittel. Sie stellten die These auf, dass eine gesteigerte Zellumsatzrate mit einer Verminderung der Keratinisation einhergeht.

Auch in der Studie von GRÄBER et al. (1980) wurde der Unterschied zwischen Front- und Seitenzahnggebiet beobachtet.

Bei Rauchern stieg im Vergleich zu Nichtrauchern der Anteil an kernlosen Hornschollen an der Gingiva (CALONIUS, 1961; ZIMMERMANN und ZIMMERMANN, 1965).

ZIMMERMANN und ZIMMERMANN (1965) betrachteten den Einfluss der Rasse. Sie stellten fest, dass bei der weißen Bevölkerung an der Gingiva und am Gaumen eine stärkere Verhornung zu finden ist. Die farbige Population wies dagegen an der Zunge und an der bukkalen Mukosa die stärkere Verhornung auf.

Auch Hormone wirken sich auf den Reifungsprozess des Mundhöhlenepithels aus. Eine erhöhte Östrogenproduktion bewirkt eine gesteigerte Keratinisation (BÀNÒCZY, 1962). MÜHLEMANN (1952) schrieb den Östrogenen die Hauptrolle bei der Genese sexualhormonaler Epithelveränderungen zu. Des weiteren führte BÀNÒCZY (1962) Untersuchungen an Frauen im Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus durch, wobei die Periodizität nicht regelmäßig verlief. Zwischen zwei Menstruationen zeigten sich keine wiederkehrenden Maximal- oder Minimalwerte der Keratinisationskurve. ZELLNER und KLINGER (1982) beobachteten in der zweiten Hälfte des Menstruationszyklus einen Abfall des Keratinisationsindex.

Des weiteren stellten sie fest, dass die Einnahme von Kontrazeptiva zu unterschiedlichen Effekten an der Mundschleimhaut führt, was mit den verschiedenen in den Präparaten enthaltenen gestagen wirksamen Komponenten im Zusammenhang steht.

Auch das Lebensalter und das Geschlecht wirken auf den Aufbau der Mundschleimhaut. AURER-KOŽELJ (1967) stellten die stärkste Verhornung bei Frauen im Alter zwischen 25 und 30 Jahren fest. Bei Männern gab es keine altersbedingten Unterschiede im Verhornungsgrad. Bei einer Untersuchung von 500

Männern verschiedenen Alters durch KNYCHALSKA-KARWAN im Jahre 1971 wurde dagegen eine verzögerte Zellerneuerung bei älteren Männern beobachtet. Man fand bei ihnen eine größere Anzahl an Hornschollen und eosinophilen Superfizialzellen als bei den jüngeren Probanden. ZIMMERMANN and ZIMMERMANN (1965) stellten mit zunehmendem Alter eine steigende Verhornung der Gingiva und des harten Gaumens fest. Demgegenüber fanden PAPIC und GLICKMAN (1950), MONTGOMERY (1951), BÀNÒCZY (1960) und BÀNÒCZY (1978) keine altersabhängigen Veränderungen im Zellbild.

BRANDENBURG und GRULMS (1956) und BÀNÒCZY (1960) belegten mittels vergleichenden exfoliativ-zytologischen Untersuchungen der Mundschleimhaut eine stärkere Verhornung bei weiblichen Probanden. Demgegenüber steht die Auffassung von AURER-KOŽELJ (1967), der bei Männern aller Altersgruppen eine ausgeprägtere Keratinisation nachwies. HESSEL (1978) und STEDER (1983) fanden keine wesentlichen geschlechtsabhängigen Keratinisationsdifferenzen.

Diese zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse könnten darauf basieren, dass in älteren Untersuchungen die Zyklusphase bei Frauen, Entzündungen, Rauchgewohnheiten u. ä. nicht ausreichend berücksichtigt wurden.

Weitere Unterschiede im Aufbau der Epithelschichten zeigten sich beim Vergleich von gesundem und entzündlichem Gewebe. Abstriche von einer entzündlich veränderten Gingiva wiesen unabhängig vom Differenzierungsgrad Superfizial-, Intermediär- und Parabasalzellen mit eosinophiler Zellfärbung (Pseudoeosinophilie) auf. Die Form und Größe der Epithelzellen waren verändert. Es konnten in diesem Zustand perinukleäre Höfe, zytoplasmatische Vakuolisierungen, Zellkernvergrößerungen und eine vermehrte Leukozytenbeimengung beobachtet werden. Parallel zu entzündlichen Veränderungen des Zellbildes nahm die Verhornung ab und bei dem Vergleich von klinisch erkrankter Gingiva zu gesunder Gingiva zeigte die Zellvariationskurve eine Verschiebung zu den jüngeren Zellformen. LANGE (1973) ermittelte einen Abfall der Hornschollen-Quote von 52% auf 37%. Auch AURER-KOŽELJ (1967), AUSTERMANN und WANNENMACHER (1971) und EHRKE und BECKER (1978) stellten in ihren Untersuchungen eine Abnahme der Verhornung infolge entzündlicher Veränderungen fest. CELENLIGIL-NAZLIEL et al.

(2000) gaben eine erhöhte Umsatzrate im oralen Gingivaepithel während einer entzündlichen Reaktion an.

3.3 Die exfoliativ-zytologische Methode zur Beurteilung von Schleimhautveränderungen

Zur Untersuchung der Wirkung von exogen aufgetragener Hyaluronsäure auf die orale Schleimhaut ist eine zytologische Diagnostik sinnvoll. Hierbei können Veränderungen auf zellulärer Basis erfasst werden. Es gibt verschiedene Varianten der Zytodiagnostik. Zu nennen ist zum einen die Probeexzisions-Zytodiagnostik. Hierbei wird Gewebe chirurgisch entnommen. Von dem Exzidat wird vor der histologischen Aufarbeitung ein Simultanpräparat angefertigt, welches zusätzlich zytologisch beurteilt wird. Als weiteres Verfahren ist die Punktions-Zytodiagnostik zu nennen, die speziell für schwer erreichbare Regionen (z.B. Mundspeicheldrüsen) Anwendung findet.

Die Diagnostik in Form einer Probeexzision ist aufgrund des stark invasiven Vorgehens nicht für diese Untersuchung geeignet. Auch sind die zu untersuchenden Regionen für Zellentnahmen leicht erreichbar, was eine Punktions-Zytodiagnostik nicht notwendig erscheinen lässt.

Hier ist eine Art der Diagnostik angezeigt, die eher eine physiologische bzw. pathologische Abschilferungstendenz erfasst und somit Aussagen über den Aufbau, die Funktion bzw. die Wirkung eines bestimmten Präparates (in diesem Fall das Präparat Gengigel® prof) auf einen definierten Gewebsbezirk erlaubt. Sie soll zelluläre Reaktionen sowie aktuelle Reizsituationen eines Gewebes widerspiegeln. Außerdem sollte die Untersuchung den Patienten möglichst wenig belasten sowie die Gewebsintegrität erhalten und beliebig wiederholbar sein. Hierbei scheint die exfoliative Zytologie die Methode der Wahl zu sein. Sie erfüllt nicht nur die genannten Kriterien, sondern ist zudem einfach durchführbar und braucht nur wenige Hilfsmittel (LANGE, 1973; GRÄBER et al., 1980; LEPSIEN, 1998). Laut AUSTERMANN und WANNENMACHER (1971) besteht zwischen den zytologischen und histologischen Untersuchungsergebnissen eine enge Beziehung, so dass die orale Zytologie die Biopsien bei dieser Fragestellung zufriedenstellend ersetzen kann.

Zur Auswertung einer exfoliativ zytologischen Untersuchung müssen die Zellen in verschiedene Zelltypen differenziert werden. LANGE erstellte bereits 1965 eine Einteilung zytologisch differenzierbarer Zelltypen der Mundschleimhaut, die er

1972 modifizierte. Dieses Einteilungsschema für den Epithelaufbau der oralen Mukosa ist allgemein anerkannt. Es baut auf der Klassifizierung von PAPANICOLAOU (1954) sowie den Untersuchungen von SMOLKA und SOOST (1965) auf.

Die zytologische Einteilung der Zellen nach LANGE (1973):

Die äußerste Schicht Zellen stellen die Superficialzellen ohne Kern, auch als Hornschollen bezeichnet, dar (= **ST2-Zellen**). Sie befinden sich im Stratum corneum. Unter dem Stratum corneum liegt das Stratum granulosum. Dieses enthält Superficialzellen mit pyknotischen Kernen und Superficialzellen mit präpyknotischen Kernen (= **ST1-Zellen**). Darunter, im Stratum spinosum superfiziale, liegen die Intermediärzellen (= **IT1 und IT2-Zellen**). In der vorletzten Schicht, dem Stratum spinosum profundum, befinden sich die Parabasalzellen (= **OBT-Zellen**) und darunter als tiefste Schicht, bestehend aus Basalzellen (= **IBT-Zellen**), findet man das Stratum basale.

Ausgehend vom Stratum basale findet sowohl eine Wanderung als auch eine Differenzierung der Epithelzellen statt. In den Epithellagen nahe der Oberfläche kommt es durch das Ferment Hyaluronidase zur Auflösung einer Kittsubstanz aus Mukoproteinen. Als Folge kann die Herauslösung und Abschilferung oberflächlicher Zellen beobachtet werden (FASSEKE und THEMANN, 1959).

Bei der exfoliativen Zytologie werden abgestoßene Zellen der Oberfläche mit Hilfe einer Platinöse gewonnen, auf einen Objektträger übertragen und angefärbt. Anschließend können mit Hilfe eines Mikroskops die Zellen betrachtet und dem Einteilungsschema von Lange zugeordnet werden.

Die Auswertung der zytologischen Abstriche über einen bestimmten Zeitraum sagt sowohl etwas über den Verhornungsgrad als auch über qualitative und quantitative Zellbildveränderungen aus. Die Verhornungstendenz findet ihren Ausdruck in der numerischen Zunahme von pyknotischen Zellkernen und kernlosen Hornschollen gegenüber den nichtpyknotischen Zellkernen der intermediären, parabasalen und basalen Zellschichten (BAUCHWITZ und BUCHBERGER, 1963).

Schon SMOLKA und SOOST (1965) haben auf die Bedeutung der Kernpyknose als wichtigstes zelluläres Unterscheidungsmerkmal zur Beurteilung des Keratinisierungsgrades hingewiesen.

Kriterien für LANGES (1973) Klassifikation sind unter anderem die Zytoplasma- bzw. Kernfärbung, die Zellform und Zellgröße, die Kernstrukturierung sowie die Kern-Plasma-Relation.

Die Zuordnung erfolgt über eine numerische Erfassung der unterschiedlichen epithelialen Zellarten mit Hilfe der relativen Zellzählung. Die Ansichten, wie viele Zellen für die Bewertung einer Untersuchung ausgezählt werden sollten, gehen in der Literatur auseinander.

Dabei sollte die Anzahl nach DAMBACHER (1975) 1000, nach KLEBER et al. (1977) und GRÄBER et al. (1980) 200 und laut CHAMOLLY (1986) 100 betragen, um die Genauigkeit der Untersuchung zu erhöhen.

Nach FAUPEL (1989) ist eine Auszählung von 50 Zellen je Abstrich ausreichend, da mit steigender Anzahl der ausgezählten Zellen die statistische Signifikanz des Ergebnisses nicht zunimmt. Im Vergleich zur totalen Zellauszählung ändern sich weder der Kernpyknose- noch der Keratinisationsindex durch diese reduzierte Beurteilung von nur 50 Zellen je Abstrichpräparat.

Der Objektträger wird beim Auszählen mäanderförmig auf dem Mikroskop bewegt, um Doppelauszählungen zu vermeiden (BIENENGRÄBER et al., 1989) und um einen Querschnitt der Zellen des gesamten Präparates zu erhalten, da häufig eine ungleichmäßige Verteilung der Zellen im Abstrich vorliegt. Man kann sowohl Zusammenballungen und Überlagerungen von Zellen als auch Einzelzellen in zellärmeren Bereichen beobachten (BERGER u. HUMMEL, 1964). Ein Raster zur Orientierung kann dabei hilfreich sein (STEGEMANN et al., 1974).

Bei der Zuordnung der Zellen, die nach Papanicolaou gefärbt wurden, empfiehlt LANGE (1973) als Grundregel, dem Kern mit seinen färberischen und metrischen Merkmalen immer Priorität vor den Plasmaeigenschaften zu geben. Je größer der Kern und je zyanophiler das Zytoplasma, um so tiefer liegt die Epithelschicht, aus der die betrachtete Zelle stammt. Das bedeutet, dass ein Auffinden von tiefer liegenden Zellen an der Oberfläche einen Hinweis auf das Vorliegen einer Gewebsschädigung darstellt.

Eosinophile Superfizialzellen von zyanophilen zu differenzieren, kann allerdings bei der Färbung nach Papanicolaou schwierig sein (KLEBER, 1977; RINK, 1977).

Auch die Zuordnung einer Zelle zu den unterschiedlichen Zelltypen benötigt bei der Vielzahl an Charakteristika Erfahrung. Deshalb sollte die Überlegung angestellt

werden, ob nicht die zytologische Untersuchung in der Hand eines Untersuchers bleiben sollte, um subjektive Unterschiede bei mehreren Untersuchern zu vermeiden. Jedoch haben Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit und Objektivierbarkeit von zytologischen Befunden ergeben, dass trotz unterschiedlicher Untersucher die Ergebnisse nahezu übereinstimmten und keine signifikanten Abweichungen zu erwarten sind (AHRENS et al., 1974; KÜHLING u. RINK, 1974; KLEBER et al., 1977; RINK, 1977; KLEBER, 1979).

Der Ort der Abstrichentnahme an der Mundschleimhaut muss genau definiert sein. Nach STEGEMANN et al. (1972) ist die standardisierte Zellentnahme sowie das Wiederauffinden desselben Abstrichortes bei Serienuntersuchungen von größter Wichtigkeit.

Letztendlich ist eine standardisierte Entnahme-, Fixations- und Färbemethodik sowie größte Sorgfalt bei der Auswertung zu fordern, um die methodischen Einflussfaktoren in der Exfoliativzytologie zu minimieren.

3.4 Hyaluronsäure

Hyaluronsäure und Bindegewebe

Das Bindegewebe ist ein komplexes Netzwerk aus Zellen, Fasern und je nach Ort verschiedenen amorphen Zwischensubstanzen.

Die interstitielle Grundsubstanz besteht aus verschiedenen Mucopolysacchariden, von denen eines die Hyaluronsäure ist. Die Hyaluronsäure (HA, Hyaluronan, Hyaluronat) wurde erstmals 1934 aus dem Glaskörper des Auges isoliert (MEYER und PALMER, 1934).

Das Bindegewebe ist durch seine Struktur zur interzellulären Kommunikation durch die Diffusion von Mediatoren und Zytokinen fähig. Es ermöglicht den Transport von Nährstoffen aus der Blutbahn zu den Zellen und von Abfallstoffen über die Lymphe oder Blutgefäße.

Die Makromoleküle, die die extrazelluläre Matrix des Bindegewebes bilden, können in zwei Hauptklassen unterteilt werden. Dies sind zum einen die Glucosaminglycane (GAG), welche zur Klasse der Polysaccharide gehören. Die meisten dieser GAG gehen Bindungen mit Proteinen ein und liegen dann in Form von Proteoglycanen vor. Zum anderen handelt es sich um Faserproteine, die sich wiederum in Strukturproteine (z.B. Kollagen und Elastin) und solche, die der Anheftung dienen (z.B. Fibronectin und Laminin), unterteilen lassen.

Struktur der Hyaluronsäure

Meist besteht die extrazelluläre Matrix aus einem Proteoglycangel, in welches die Zellen und fibrösen Komponenten eingebettet sind.

Hyaluronsäure ist ein aus Glucuronsäure und N-Acetylglucosamin bestehendes Polymer (Abbildung 1). Es bestehen alternativ glucosidische β (1-3) und β -Bindungen (1-4). Über Wasserstoffbrückenbindungen können sowohl Wasser als auch unterschiedlichste Proteine gebunden werden. So trägt die HA mit anderen Proteoglycanen und Kollagen zur komplexen Gestalt und Stabilität der extrazellulären Matrix bei.

Die Hyaluronsäure gehört zu den Glucosaminglycanen, unverzweigten, aus Disaccharideinheiten bestehenden Polysacchariden, deren Grundeinheit aus einem Aminosucker und einer Uronsäure besteht.

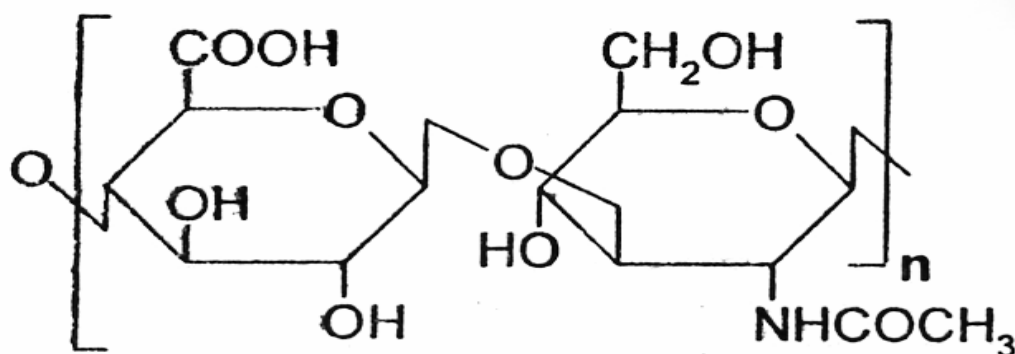
Den größten Anteil an den Glucosaminglycanen haben die Sulfate (BRATT et al., 1992).

Hyaluronsäure unterscheidet sich jedoch in einigen Punkten von den anderen Vertretern der Gruppe von Glucosaminglycanen. Sie bildet keine komplexen Sequenzen und ist strikt aus Einheiten aufgebaut. Sie kann so aus mehr als 10000 Disaccharideinheiten bestehen und eine Molmasse von 4×10^6 Dalton besitzen. Ihr Molekulargewicht ist damit wesentlich größer als das der anderen Glucosaminglycane. Die Hyaluronsäure wird als einziges Glucosaminglycan nicht nur von Eukaryonten, sondern auch von Prokaryonten synthetisiert.

Sie ist in ihrer Grundstruktur nicht an ein Protein gebunden (MASON, 1982) und besitzt keine Sulfatreste. Im Unterschied zu den anderen Glucosaminglycanen ist Hyaluronsäure daher kein Bestandteil von Proteoglycanen.

Diese sind eine Unterfamilie der Glycoproteine und sind charakterisiert durch einen großen Kohlehydratanteil und einen kleinen Proteinanteil (SCHLOSSER-HOPPSTOCK, 1989).

Abb. 1: Grundeinheit der Hyaluronsäure

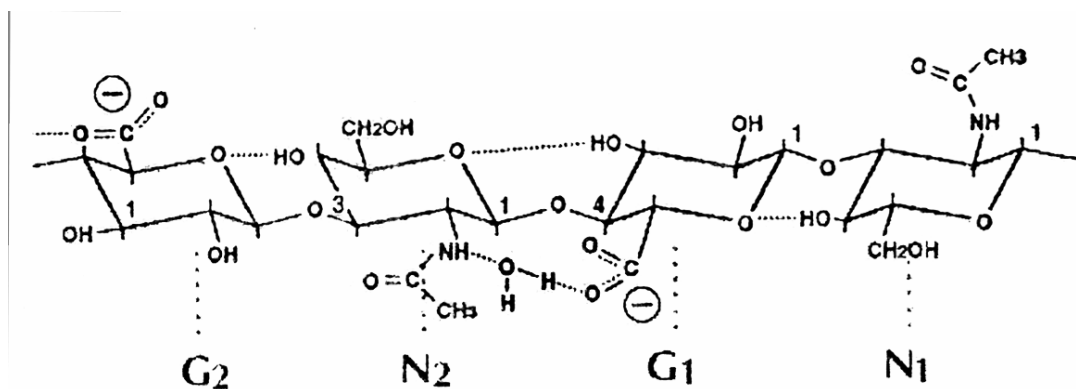


Lange ging man davon aus, dass HA in physiologischen Lösungen Zufallsknäuel ausbildet. Neuere Untersuchungen sprechen jedoch von geordneten Strukturen, in denen das Hyaluronsäure - Rückgrat durch interne Wasserstoffbrückenbindungen

stabilisiert wird (SCOTT, 1998). Es wird darüber hinaus spekuliert, dass HA in wässrigem Milieu Duplexstrukturen ausbildet. Hier sollen sich zwei Ketten antiparallel gegenüberstehen. Diese sind dann über H-Brücken und zueinander orientierte hydrophobe Bereiche verbunden (SCOTT, 1998) (Abbildung 2).

Abb. 2: Duplexstruktur zweier Hyaluronsäureketten (SCOTT, 1988)

Verbindungen über dargestellte Wasserstoffbrückenbindungen und hydrophobe Bindungen



Hyaluronan weist einen hohen Hydratisierungsgrad auf, welcher auf die polyanionische Eigenschaft des Polymers zurückzuführen ist. Die vorhandenen Carboxylatgruppen ziehen Kationen an, die über ihre Hydrathülle für die starke Wassereinlagerung verantwortlich sind. Ein Großteil des Wassers ist innerhalb des Moleküls mechanisch immobilisiert und verleiht ihm so viskoelastische Eigenschaften (COMPER und LAURENT, 1978).

Es wird davon ausgegangen, dass die Struktur der HA im wässrigen Milieu entscheidenden Einfluss auf die Bindung an HA - Rezeptoren und den katalytischen Mechanismus der Hydrolyse durch Hyaluronidasen hat.

Hyaluronsäure als Bestandteil der Gingiva

Das Vorhandensein und die Verteilung von Glucosaminglycanen im Gingivaepithel wurde bereits in den 60er Jahren des abgelaufenen Jahrhunderts untersucht. Glucosaminglycane im Interzellularraum des Gingivaepithels wurden von THONARD und SHERP (1962), CIMASONI und HELD (1964), TOTO und GRANDEL (1966) und

COHEN (1968) nachgewiesen. Die Untersuchungstechniken ließen eine differenziertere Darstellung jedoch nicht zu. Der histochemische Nachweis von Hyaluronsäure neben anderen Mucopolysaccharidsäuren wie Chondroitinsulfat A, B und C, Heparin und Heparansulfat in der gingivalen Grundsubstanz gelang auch SCHULTZ - HAUDT et al. (1964). BARTOLD et al. (1981) bewiesen als erste das Vorhandensein von Hyaluronsäure im Gingivaepithel.

Hyaluronsäure als Glucosaminglycan ist ein physiologischer extrazellulärer Bestandteil des Bindegewebes, besonders der Gingiva (CORTIVO et al., 1986; TAMMI et al., 1990; MANGKORNKARN und STEINER, 1992).

RABASEDA (1998) beschreibt die Hyaluronsäure als das am häufigsten vorkommende Glucosaminglycan in der extrazellulären Matrix des Bindegewebes von Parodontalgewebe. Hier reguliert Hyaluronan den Hydratationsgrad und die Bewegung von Zellen in der Gewebematrix. Quantitativ stellen Proteoglycane und Hyaluronsäure den größten Anteil an den extrazellulären, nicht fibrösen Makromolekülen in der menschlichen Gingiva (SCHULZ-HAUDT et al., 1964).

BARTOLD et al. (1983) beschreiben den Anteil der Hyaluronsäure am Gesamtgehalt der Glucosaminglycane des menschlichen Gingivaepithels mit 5,2 bis 3,6% und den Trockengewichtsanteil der Hyaluronsäure des menschlichen Gingivaepithels mit 0,0053% sowie dessen hohe Empfindlichkeit gegenüber bakterieller Hyaluronidase.

Die Halbwertszeit von Hyaluronsäure in der Haut beträgt ungefähr einen Tag (OETTL, 2000).

Funktionelle Eigenschaften des Hyaluronsäurenetzwerkes

Lange Zeit ging man aufgrund des strukturellen Aufbaus der Hyaluronsäure von einer zentralen Rolle in der Regulation des Wasserhaushaltes des extrazellulären Gewebes aus. Die Entdeckung spezifischer Hyaluron-Rezeptoren auf zellulären Oberflächen zeigt neue mögliche Beziehungen zu Zellen und deren Funktionen (STAMENKOVIC et al., 1995).

TAMMI et al. (1990) zeigten das Vorhandensein von Hyaluronbindungsregionen in den Interzellularräumen der Basal- und Spinalzellregion im keratinisierten gingivalen Gewebe. Im Interzellularraum der oberen vitalen Zellen und des Stratum corneum ist kein Nachweis von Hyaluron-Bindungsregionen festzustellen (TAMMI et al., 1990).

Die höchste Intensität bzw. Konzentration von Bindungsregionen befand sich in den mittleren Spinalzellschichten.

Im nicht keratinisierten Epithel der Gingiva oder auch der bukkalen Mukosa kamen die Hyaluron-Bindungsregionen lediglich im Bereich der Basal- und den untersten Spinalzellschichten vor (TAMMI et al., 1990). Die Untersuchungen zeigten auch, dass es im Inneren der Zellen kein Anzeichen für das Vorhandensein von Hyaluronsäure gibt. Die relativ hohe Konzentration an Hyaluronan in Gewebsschichten, von denen die ständige Neubildung der dermalen und epithelialen Zellen ausgeht, lässt deren Wichtigkeit in diesen Prozessen erahnen.

Diese neuen Untersuchungsergebnisse lassen die wahrscheinlich mannigfaltigen Einflüsse der Hyaluronsäure auf das komplexe Geschehen des Bindegewebes erkennen.

Es gibt kaum Vorgänge in der Zellentwicklung, Morphogenese, Differenzierung etc., die nicht von einer HA-Konzentrationsveränderung in ihrer Umgebung begleitet oder von bestimmten Konzentrationen abhängig sind.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Synthese der Hyaluronsäure vom Proliferationsstadium der Zellen abhängig ist. In aktiven Teilungsphasen produzieren die Zellen mehr HA, in späteren Phasen fällt die Synthese indes ab.

Die vermehrte Bildung während der Mitose ist essentiell für deren Ablauf. Untersuchungen zeigten, dass die Hemmung der Synthese während der Mitose zur Arretierung der Zellen vor dem Prozess der Abrundung und Ablösung führt (BRECHT et al., 1986).

Eine Konzentrationsänderung während der Mitose wurde von BRECHT et al. (1986) bewiesen. Bis zur Metaphase bleibt die Synthese konstant, um anschließend bis zur Cytokinese stark anzusteigen.

DÜBE (1998) stellt zu den Konzentrationsveränderungen unterdessen die Vermutung an, dass die Menge an gebildeter Hyaluronsäure keinen Einfluss auf die Proliferation von Zellen hat. Vielmehr soll die gebildete Hyaluronsäure an den Rezeptoren der Zelloberflächen binden und so ein wachstumshemmendes Signal vermitteln.

Wirkung von Hyaluronsäure

Proteoglycane und Hyaluronsäure in der extrazellulären Matrix des Bindegewebes sind besonders wichtig für die Aufrechterhaltung normaler Gewebefunktionen (HASCALL und HASCALL, 1981; TOOLE, 1981). Daher kann man annehmen, dass Veränderungen der physikochemischen Eigenschaften und der Zusammensetzung die physiologischen und pathologischen Prozesse der Gewebe bestimmen (MANGKORNKARN und STEINER, 1992).

Es gibt Hinweise zu der Aussage, dass Hyaluronsäure ein elementarer Bestandteil vieler Entwicklungsvorgänge ist und dass eine Störung der Synthese zu krankhaften Veränderungen führen muss (SCHLOSSER – HOPPSTOCK, 1989).

Die Hyaluronsäure wird bereits heute in der Therapie entzündlicher Erkrankungen, zum Beispiel des Knies, eingesetzt. Aber auch in der Augenheilkunde, der Orthopädie und der Dermatologie wird die Substanz verwendet.

Deshalb sollte ein Fokus bei der Betrachtung pathologischer Prozesse und deren möglicher Therapie mit Hyaluronsäure auf diese essentielle Grundsubstanz des Bindegewebes gerichtet werden.

Im Folgenden soll der Frage nach dem Einfluss der Substanz auf gestörte Gewebeprozesse und entzündliche Veränderungen nachgegangen werden.

Mechanische Schutzfunktion und antiödematöse Funktion

Hyaluronsäure als ubiquitär vorkommender Bestandteil des extrazellulären Bindegewebes dient der Wasserregulierung und -bindung. Über Wasserstoffbrückenbindungen können sowohl Wasser als auch verschiedene Proteine gebunden werden. Hyaluronsäure hat die Fähigkeit, Wasser in der 50-fachen Menge des Trockengewichtes zu binden (RABASEDA, 1998). Der vollständig hydratisierte Zustand zeichnet sich durch eine Volumenzunahme um den Faktor 1000 gegenüber dem nichthydratisierten aus (LAURENT und FRASER, 1992). Auf diese Weise nimmt die Hyaluronsäure eine zentrale Rolle in der Stabilisierung und Bildung der funktionierenden Grundsubstanz ein. Zusammen mit anderen Glucosaminglycanen bildet die Hyaluronsäure ein Proteoglycangel, in welches die zellulären und fibrösen Komponenten eingebettet sind (BARTOLD et al., 1982). Hier ist die Hyaluronsäure

an verschiedenen funktionellen und strukturellen Aufgaben mitbeteiligt. In ihrer Eigenschaft als interzelluläre Kittsubstanz trägt Hyaluronsäure zur Aufrechterhaltung der Gewebearchitektur bei. Das Proteoglycangel hat wesentliche Bedeutung bei der strukturellen und mechanischen Gewebeorganisation. Mit anderen Bestandteilen der extrazellulären Matrix wie den Proteoglycanen und Kollagen trägt die Hyaluronsäure so zur Stabilität und Elastizität des Bindegewebes bei. Das Makroaggregat aus allen vorhandenen Einzelkomponenten bildet eine Voraussetzung für den Stoffaustausch und als Barriere gegen das Eindringen von Substanzen.

Die physiologischen Eigenschaften zeigen, dass Hyaluronsäure einen effizienten osmotischen Puffer darstellt. Dieser soll bei der Wasserregulation und der Verteilung von Plasmaproteinen für die Einstellung einer Homöostase sorgen (STAMENKOVIC et al., 1995).

Sämtliche Nährstoffe und Metaboliten müssen auf ihrem Weg zu oder von den Zellen die bindegewebige Grundsubstanz durchwandern. Die Passage von Substanzen in das Interstitium wird auf diese Weise reguliert (STAMENKOVIC und ARUFFO, 1995). Kleine Moleküle können sich im bindegewebigen Netzwerk frei bewegen, während die größeren Partikel nicht können. So werden der Transport und die Plasmaproteinverteilung durch die Hyaluronsäure reguliert, was einen antiödematösen Effekt bewirkt.

Entzündungshemmende Funktion

Exogen applizierter Hyaluronsäure wird ein antiinflammatorischer und antiödematöser Effekt zugeschrieben. Die Abwehr von freien Radikalen, eine Leukozytenaktivierung, Hemmung der Matrix-Metallproteinase und eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Bildung der Interzellularsubstanz, die zur erschwerten Passage von Viren und Bakterien führt, können diese Annahme untermauern.

Während einer chronischen Entzündung kommt es zu Strukturveränderungen, welche verantwortlich und gleichzeitig Voraussetzung für fortschreitende pathologische Prozesse sind. BARTOLD und PAGE (1986) zeigten bereits eine Zerstörung von Proteoglycanen und Veränderungen der Hyaluronsäure unter chronischen Entzündungsprozessen. Glucosaminoglycane, zu denen die Hyaluronsäure zählt, spielen in ihrer Gesamtheit eine wesentliche Rolle in der

Entzündungskontrolle, der Wundheilung, Zellproliferation und dem Ionenaustausch (VARMA und VARMA, 1983).

BACHRA (1966) und LENNOX et al. (1970) sprechen auch von einer Kontrolle der Glucosaminglycane über das Kollagen.

Während der Wundheilung (LONGAKER et al., 1991) und der Tumorentwicklung (KNUDSON et al. 1989) konnte eine Konzentrationserhöhung der Hyaluronsäure erkannt werden.

RABASEDA (1998) beschreibt die Wirkung der Hyaluronsäure bei der Wundheilung. Nach der ersten Phase der Wundheilung mit Bildung eines Fibrinnetzes wird durch Mediatorenstimulation (Interleukin 1 β und Plättchenwachstumsfaktor PGF) die vermehrte Hyaluronsäurebildung angeregt. Mit deren Penetration in die Poren des Fibrinnetzes fördert sie gleichzeitig die Migration von Zellen (besonders Fibroblasten) und stimuliert die Bildung von Kollagen.

Freie Radikale können die Hyaluronsäureketten spalten und an diese binden. So werden freie Radikale „eingefangen“ (CORTIVO et al., 1996).

In entzündlichen Geweben konnten OKSALA et al. (1995) eine erhöhte Konzentration an Hyaluronsäure nachweisen. Dies kann einerseits auf einer vermehrten Synthese oder auf einer erhöhten Freisetzung infolge enzymatischer Prozesse, ausgelöst durch bakterielle Hyaluronidasen, beruhen. PRESTI und SCOTT (1994) sprechen jedoch von einem Schutz des Bindegewebes durch das Hyaluronsäurenetzwerk gegenüber eindringenden gewebeabbauenden Enzymen.

In frühen Stadien der Entzündung steigert die Hyaluronsäure die Zellinfiltration in den betroffenen Bezirken. Entzündungszellen stellen dabei vor allem das zelluläre Infiltrat (WISNIEWSKI et al, 1996). Die Immunantwort wird also primär durch Hyaluronsäure unterstützt.

Antinfektiöse Funktion

Hyaluronsäure wird eine antinfektiöse Funktion zugesprochen. Eine Studie von PIRNAZA et al. (1999) zeigte, dass besonders Hyaluronsäuren mit einem hohen Molekulargewicht bakteriostatischen Effekt haben. Auch auf Bakterienstämme von *Actinobacillus actinomycetemcomitans* und *Porphyromonas gingivalis* zeigt Hyaluronsäure diese Wirkung.

Besonders der Einfluss auf *P. gingivalis* als typischem Erreger von gingivalen und parodontalen pathologischen Prozessen lässt exogen zugeführte Hyaluronsäure als therapeutisches Mittel sinnvoll erscheinen.

Hyaluronsäure ist in der Lage, an den Rezeptor CD 44 zu binden. Über ihn kann im Falle einer bakteriellen Besiedlung eine immunologische Abwehr über gingivale Fibroblasten, T- und B-Lymphozyten eingeleitet werden. Die Bildung dieses Rezeptors nimmt mit der Stimulation der Fibroblasten durch bakterielle Endotoxine (Lipopolysaccharide) zu. Hyaluronsäure scheint daher eine entzündungshemmende und antiinfektiöse Eigenschaft zu besitzen.

Verschiedene Zelltypen (Fibroblasten, Mesothelzellen) sind in der Lage, sich in Zellkulturen mit einer perizellulären Hülle aus HA zu umgeben. Diese Hülle dient als Schutz vor äußeren viralen und bakteriellen Einflüssen (PATTERSON et al., 1975; LAURENT und FRASER, 1992).

Die perizelluläre Hülle scheint außerdem eine verzögerte bakterielle und virale Bewegung zu bewirken (CLARRIS und FRASER, 1968).

Geweberegenerative und heilungsfördernde Funktion

STAMENKOVIC (1995) sieht zwei Hauptfunktionen der Hyaluronsäure, die der Interaktion mit anderen Komponenten der extrazellulären Matrix und die mit anderen Zellen. Ferner ist Hyaluronsäure an einer Vielzahl von Zellfunktionen, der Zellproliferation, Zellaktivierung, an interzellulären Interaktionen und Migrationsvorgängen beteiligt. Hyaluronsäure soll als Regulator der Migration und der Zellteilungsmechanismen dienen und hat damit eine Bedeutung bei der Geweberegeneration.

Die aufgeführten Funktionen gründen auf die Interaktion von Hyaluronsäure mit spezifischen Rezeptoren auf der Oberfläche von Zellen. Nach der Bindung an Zellrezeptoren, welche nur von sich aktiv teilenden Zellen exprimiert werden, agiert Hyaluronsäure als Regulator für Migration und Zellteilungsmechanismen. Die Interaktion von Hyaluronsäure mit der Zelloberfläche beeinflusst die Zellbewegungen nachweislich positiv (TOOLE, 1990; THOMAS et al., 1992).

Die strukturgebenden Aufgaben der Hyaluronsäure und deren Voraussetzung für normale Gewebefunktion komplettieren die Rolle der Hyaluronsäure für deren vielfältige Aufgaben.

Möglicherweise stellt HA ein hydratisiertes Milieu in der extrazellulären Matrix her, das die Zellbewegungen begünstigt (TOOLE, 1982). Dies ist besonders wichtig bei der Ausbildung von Granulationsgewebe während der Regenerationsperiode eines Gewebebezirkes. Hierbei wird ein Herauslösen von Fibroblasten bewirkt, was indirekt zu einer schnelleren Zellteilung führt (BRECHT et al., 1986; CHEN et al., 1989). Diese beschleunigte Zellbewegung ist wiederum Voraussetzung für die Granulationsgewebebildung. Die stark wasserhaltige Hyaluronsäurematrix ermöglicht durch ihre offene Struktur diese wesentliche Zellbewegung (TOOLE, 1991; TOOLE, 1997).

Bei der Geweberegeneration scheint die Hyaluronsäure auch Einfluss auf neu einsprossende Gefäße zu nehmen, die Voraussetzung für den Nachschub an regenerativen Zellen und Abwehrzellen sowie Nährstoffen sind. Über Rezeptorbindung an ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) sollen niedrig-molekulare Hyaluronsäuren die Gefäßbildung induzieren (LEES et al., 1995).

Über eine Interaktion mit Fibrin ist die Hyaluronsäure ebenso an der Fibrinbildung bei der Gewebereparatur beteiligt. So soll die Gerinnungszeit unter dem Einwirken von HA gesenkt werden, die Fibrinpolymerisation beschleunigt und die Form und Ausdehnung der Fibrinfibrillen positiv beeinflusst werden (WEIGEL et al., 1986).

Eine hyaluronsäurereiche Matrix kann nach KNUDSON (1998) auch ein Hindernis für die Zellwanderung darstellen. Dies gilt wahrscheinlich gleichermaßen für eindringende Erreger und deren Endotoxine. Die spezifischen Bindungsstellen wurden zuerst im Knorpelgewebe erkannt. Obgleich bekannt ist, dass es mehrere Bindungsregionen für diese Substanz gibt, wurden bisher nur zwei auf ihren Molekularlevel hin charakterisiert. Die eine ist CD 44, ein Zelloberflächenglycoprotein in unterschiedlichen Varianten. Derselbe Rezeptortyp nimmt am Zusammenspiel gingivaler Fibroblasten und B- bzw. T-Lymphozyten teil und kann eine Immunantwort im Falle einer bakteriellen Besiedlung in Gang setzen. Ein zweiter Rezeptor ist ein Fibroblastenprotein namens RHAMM (receptor for hyaluronic acid mediated motility). Untersuchungen zeigten, dass CD 44 eine Rolle in der Lymphozytenaktivierung und der Zelladhäsion spielt (STAMENKOVIC et al., 1995).

Diese Erkenntnisse zeigen, dass Hyaluronsäure an weitaus mehr physiologischen Vorgängen beteiligt ist, als man bisher annahm.

STAMENKOVIC et al. (1995) stellten fest, dass Hyaluronsäure während der Wachstumsphasen von Gliedmaßen, bei der Wundheilung und der Tumorinvasion vermehrt gebildet wird. Auch POGREL et al. (1996) stellen die wesentliche Rolle von Hyaluronsäure als Faktor für Gewebewachstum, Entwicklung und im Regenerationsprozess von Geweben fest.

Im Verlauf von Entzündungsphasen regt Hyaluronsäure Makrophagen und Granulozyten an, zum beschädigten Gewebe zu wandern. Über diese Zellen wird die Phagozytose der ortständigen Erreger oder Toxine erreicht.

In der granulären Phase beschleunigt Hyaluronsäure die Migration und Proliferation von Fibroblasten und unterstützt so die Bildung von kollagenen Fasern (OKSALA et al., 1995; STAMENKOVIC und ARUFO, 1995).

Die gesunde Gingiva enthält 0,8% Hyaluronsäure. Der Anteil an Hyaluronsäure bei einer bestehenden Gingivahyperplasie steigt bei gleichzeitiger Reduktion des Kollagenanteils auf 2,1% an (RABASEDA, 1998). Hieraus lässt sich der Zusammenhang zwischen der Hyaluronsäure und der Proliferation von Bindegewebe erkennen.

Ihr Einfluss auf die Proliferation von Zellen, die Entwicklung und Differenzierung von Geweben und die Steuerung von Migrationsabläufen lässt sich bei der Embryonalentwicklung, Wundheilung, den Entzündungsprozessen und der Morphogenese wiederfinden. Bei all diesen Vorgängen ist der Grundumsatz an Hyaluronsäure erhöht (KNUDSON und KNUDSON, 1993). Dies gilt auch für pathologische Prozesse, zum Beispiel die Tumorinvasion. Hyaluronsäure beschleunigt somit nachweislich die Wundheilung (WEIGEL et al., 1986). Exogen zugeführte Hyaluronsäure bei Operationen regt die Zellproliferation und Migration an. Der Heilungsprozess wird durch die beschleunigte Wundheilung und verminderte Narbenbildung verkürzt (KING et al., 1991).

3.5 Gingivitis

Zwei der häufigsten Erkrankungen der industrialisierten Gesellschaft sind die Karies und parodontalpathologische Prozesse. Eine Folge anhaltender mikrobieller Besiedlung ist die plaquebedingte Gingivitis.

PAGE (1985) spricht von der Gingivitis als häufigster Form parodontaler Erkrankungen. Nach den Ergebnissen der dritten deutschen Mundgesundheitsstudie leiden mehr als 80 % der Bevölkerung an einer Gingivitis. Jeder dritte Erwachsene weist Zeichen einer Parodontitis, jeder siebte sogar die einer schweren Parodontitis auf (BENGEL zitiert in SCHOLZ, 2003). Die Häufigkeit der Gingivitis zeigt die Notwendigkeit hygieneverbessernder Maßnahmen und medikamentöser Therapie, dies insbesondere im Hinblick auf die Tatsache, dass Gingivitiden zu Parodontopathien führen können, die neben der Karies die Hauptursache für Zahnverlust darstellen.

Definition und Ätiologie der Gingivitis

Gingivitiden sind akute oder chronische entzündliche Veränderungen. Diese beschränken sich auf den oberen Anteil des Parodontiums, den supraalveolären Bereich. Die akute Form wird durch bakterielle Beläge verursacht. Bei anhaltender bakterieller Infektion kommt es nach kurzer Zeit zum Übergang einer akuten zur chronischen Entzündung.

Dass die Ursache einer Gingivitis in der bakteriellen dentalen Plaque liegt, zeigten bereits epidemiologische Untersuchungen in der Mitte des abgelaufenen Jahrhunderts (LÖVDAL et al., 1958; RAMFJORD, 1961; LÖE, 1963; LÖE et al., 1965).

Die Plaqueentwicklung auf einer gereinigten Zahnoberfläche vollzieht sich nach dem von KÖNIG beschriebenen Muster (KÖNIG, 1987):

- Bildung einer Pellikel, d.h. Beschichtung mit Speichelglykoproteinen
- Adhäsion von Mikroorganismen auf der Pellikel
- Etablierung einer Mikroflora
- selektive Reifung der Plaque

Im Initialstadium haften die Bakterien zunächst nur lose an der Zahnoberfläche. Während der Reifung verschieben sich die Anteile der unterschiedlichen Populationen in Abhängigkeit von den sich ändernden Bedingungen. Gramnegative Kokken, Stäbchen, später Filamente und fusiforme Bakterien tragen zur komplexen Form der Plaque bei. Die zeitlich andauernde Reifung begünstigt eine Dickenzunahme der Plaqueschichtung. Hiermit verschiebt sich auch das in tieferen Schichten herrschende Milieu in den anaeroben Bereich. Dadurch etablieren sich in tiefer liegenden Lagen anaerobe, meist gramnegative Stäbchen (Hellwig et al., 1999c).

In Bereichen geringerer Sauerstoffkonzentration sind unter anderem Spezies der *Camphylobacter*-, *Treponema*-, *Fusobakterium*-, *Prevotella*-, *Bacteroides*-, *Lactobazillus*-, *Propionibakterium* oder *Actinomyces*gattungen nachzuweisen.

Bei aeroben Verhältnissen findet man neben fakultativen Anaerobiern auch *Haemophilus*, *Mycoplasmen* und *Neisserienspezies*.

Die bakterielle Plaque wird als entscheidender ätiologischer Faktor bei der Entstehung einer Gingivitis angesehen (KLEBER, 2000). Nach Ansammlung supragingivaler Plaque beginnt die Gingivitis mit einer akuten Entzündungsreaktion (LÖE et al., 1965).

Obwohl die bakterielle Plaque als wesentlicher ätiologischer Faktor der Gingivitis angesehen wird, spielen die körpereigenen Abwehrmechanismen, lokale und systemische Einflüsse sowie medikamentöse Wirkungen eine wichtige Rolle. Als lokale Faktoren lassen sich neben dem Vorhandensein von Mikroorganismen, Ernährung, Mundatmung, mechanische und chemische Läsionen nennen. Systemisch und damit direkt auf die Abwehrmechanismen Einfluss nehmende Faktoren sind das hormonelle Ungleichgewicht während der Pubertät, die Schwangerschaft und der Diabetes mellitus. Emotionaler Stress gehört ebenso zu den beeinflussenden Faktoren. Zu den systemischen Einflussgrößen zählen auch eine unausgewogene Ernährung mit einer folgenden Vitaminmangelerscheinung, Hämopathien und Medikamentennebenwirkungen.

Nach mechanischer Reinigung der dentalen und dentogingivalen Anteile kommt es bei einer klinisch gesunden Gingiva zu einer mikrobiellen Besiedlung. Die vermehrte Besiedlung wird durch verschiedene körpereigene Abwehrmechanismen wie

Abtransport und Pufferwirkung durch den Speichel, Lysozyme, Laktoperoxidase-Thiozyanat-System oder Immunglobuline behindert. Die epitheliale Integrität der Gewebe kann als mechanische Schranke und ein erhöhter Gewebsflüssigkeitsstrom als chemische Barriere gegen bakterielle Einflüsse angesehen werden (POMOWSKI, 2002).

Kann der sich an Zahn- und Wurzeloberflächen angelagerte Biofilm nicht vollständig vom Wirt eliminiert werden, kommt es in der Folge zur Zerstörung parodontalen Gewebes.

Die mikrobielle Flora der Mundhöhle

Die Mundhöhle ist ein Biotop mit einer mikrobiellen Besiedlung. Die Infektion mit nicht pathogenen Keimen erfolgt bereits in früher Kindheit (KLEBER, 2000). Unter bestimmten lokalen, hormonellen oder systemischen Bedingungen und bei Nichteinhaltung der erforderlichen Hygienemaßnahmen kann es bereits im frühen Kindesalter zu einer Besiedlung mit parodontopathogenen Spezies kommen.

Neben den dominierenden grampositiven, aeroben bzw. fakultativ anaeroben Keimen (Kokken, Stäbchen) kommen später auch gramnegative Kokken und Stäbchen hinzu. Für die Pathogenität einzelner Mikroorganismen ist nicht nur die alleinige Anwesenheit, sondern auch eine ausreichende hohe Quantität und das gleichzeitige Vorhandensein bestimmter anderer Bakteriengruppen ausschlaggebend (JOHANNESSEN et al., 1986).

Das permeable dentogingivale Verbindungsepithel ermöglicht das Eindringen von Enzymen und Antigenen in das gingivale Bindegewebe. Nur bei einer Störung des Gleichgewichtes zwischen einwirkenden Erregern und der Wirtsabwehr entsteht die Entzündung der Gingiva als opportunistische Infektion (KLEBER, 2000). Das bedeutet, dass eine minimale Plaquemenge bei guter Mundhygiene und unbeeinflusster Abwehr nicht ausreicht, um eine Entzündung auszulösen.

Bei unzureichender Plaqueentfernung etabliert sich eine subgingivale Plaque. Durch die hier herrschenden anaeroben Bedingungen und ein erhöhtes Substratangebot aus der bei Entzündungen vermehrten Sulkusflüssigkeit ist die Grundlage für ein rasches Wachstum der Erreger gegeben. Durch das Vorhandensein von pathogenen Keimen und deren Stoffwechselprodukten im Bindegewebe kommt es zu einer

lokalen Lymphozyteninfiltration und Antikörperbildung. Der Penetration von Erregern und ihren Substanzen wirkt ein ständig in Richtung Sulkus laufender neutrophiler Granulozytenstrom von ca. 30000 Zellen/Minute beim vollbezahnten und gesunden Individuum entgegen (SCHROEDER, 1992).

Dieser Leukozytenstrom wird chemotaktisch hervorgerufen. Er verstärkt sich bei einer vermehrten Wirtsreaktion auf die eindringenden Antigene.

Vor allem polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMNs-Granulozyten) haben die Fähigkeit, Mikroorganismen zu phagozytieren und dienen so der unspezifischen Immunabwehr. Die Phagozytoseaktivität bei Patienten mit lokalisierter juveniler, post-juveniler Periodontitis (LJP/PJP) sowie der rapid progressiven Periodontitis (RPP) zeigte sich signifikant vermindert im Vergleich zu Personen mit chronischer Parodontitis (SIGUSCH et al., 1992). Auch KLINGER et al. (2000) konnten eine verminderte Phagozytoseaktivität bei Patienten mit Parodontitis feststellen. Patienten mit Parodontitis sind gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl an PMNL (polymorphkernige neutrophile Leukozyten), welche eine verminderte Funktion der Phagozytose erkennen lassen.

Dabei treten in bestimmten Stadien der gingivalen Entzündung unterschiedliche Makrophagensubpopulationen auf (TOPOLL, 1990).

Besteht eine akute Gingivitis, kommt es zu einem Anstieg inflammatorischer Makrophagen. Die Zellen unterstützen dabei die Immunantwort, indem sie z.B. bei der Differenzierung der T-Lymphozyten (KNOP et al., 1984) mitwirken oder phagozytotische und Antigen präsentierende Aktivitäten (UNANUE, 1980) entwickeln.

Somit besitzen parodontopathogene Plaquebakterien die Fähigkeit, die Destruktion des Gewebes zu beschleunigen. Die Keime sind in der Lage, Enzyme zu produzieren, welche die Interzellulärsubstanz und das kollagene Stützgerüst schädigen beziehungsweise auflösen. Dadurch wird ihnen das Eindringen in tiefere Gewebsschichten erleichtert. Zu diesen lytischen Enzymen gehören neben den Kollagenasen, Proteasen, Chondroitinsulfatasen, Neuramidasen auch die Hyaluronidasen (HELLWIG et al., 1999). Zytotoxische Substanzen wie organische Säuren (Buttersäure, Propionsäure), Ammoniak, freie Radikale, Schwefelwasserstoff und Proteine werden weiterhin von verschiedenen Bakterien der Plaque synthetisiert.

Lipopolysaccharide aus der Zellwand gramnegativer Erreger fungieren nicht nur als Endotoxine, sie steuern auch die Kollagenasebildung der Makrophagen und haben hemmende Wirkung auf die Proliferation der Fibroblasten (BARTOLD und MILLAR 1988).

Unter Beteiligung von *P. gingivalis* kommt es bei einer Gingivitis zu einer Abgabe der spezifischen Cystein – Protease, die Proteine wie Kollagen (Typ 1 und 4) abbauen kann. Das Enzym wirkt der Inaktivierung der Proteinaseinhibitoren entgegen. Die Protease kann Immunglobuline abbauen und so die bakterizide Wirkung der polymorphkernigen Leukozyten unterbinden (RABASSEDA, 1998). Die von Bakterien und bakterieller Plaque gebildeten Enzyme und zytotoxischen Substanzen beschleunigen und unterstützen den Abbau von epithelialer Interzellulärsubstanz. Die verschiedenen Bakterienarten sind also in der Lage, Gewebe zu zerstören, einzelne Körperabwehrzellen zu hemmen und immunsupprimierend zu wirken.

Die molekularen Mediatoren der Gewebszerstörung sind primär auf die Wirtsantwort gegen die Mikroorganismen zurückzuführen (POMOWSKI, 2002).

Der gewebliche Schaden beruht also hauptsächlich auf körpereigenen immunologischen Abwehrmechanismen. Lysosomale Enzyme neutrophiler Granulozyten, Leukozyten und Makrophagen lösen diese aus. Diese verlassen das Gefäßsystem und dringen während einer entzündlichen Reaktion in benachbarte Gewebsbezirke ein. Dieser Vorgang beruht auf chemotaktischen Prozessen, also der zielgerichteten Zellwanderung aufgrund von gebildeten Locksubstanzen. So wirken bakterielle Antigene, Zellbestandteile zerstörter Zellen, zerfallene Leukozyten und Antigen-Antikörperkomplexe als Chemotaxis auslösende Faktoren (POMOWSKI, 2002). Durch Lyse aufgenommener Toxine und Erreger in den körpereigenen Abwehrzellen und deren Abgabe kommt es jedoch zur Freisetzung von zellulären Bestandteilen (z.B. Enzymen) und zur Zerstörung der Abwehrzellen, die ihrerseits wieder zum weiteren Gewebsschaden und zur Selbstverdauung beitragen. Vor allem lysosomale Enzyme neutrophiler Granulozyten und Makrophagen, insbesondere die Proteasen, spielen hier die wichtigste Rolle (SORSA et al., 1994).

Die körpereigenen mechanischen, chemischen und zellulären Abwehrmechanismen sind bei vermehrter und anhaltender bakterieller Anheftung und Wirkung überfordert. Eine mechanische Plaquereduktion ist daher, besonders im Hinblick auf die

Verhinderung einer Plaquereifung, unbedingte Voraussetzung zur Gesunderhaltung des Gewebes.

Klinische Merkmale der Gingivitis

Die entzündliche Veränderung des supraalveolären Weichgewebes unterliegt im Hinblick auf die verschiedenen auslösenden und modulierenden Faktoren und durch das schnelle regenerative Potential des Gewebes deutlichen Schwankungen. Die von CELSUS beschriebenen Entzündungszeichen Rubor, Calor, Dolor, Tumor und functio laesa (GALEN) zeigen am parodontalen Weichgewebe nur selten konstante und ausgeprägte Formen.

Besonders die Blutung aus dem Sulkus nach Sondierung mit einer Parodontalsonde, die quantitativ und qualitativ veränderte Sulkusflüssigkeit und die Ulzeration des oralen Gingivaepithels (KLEBER, 2000) sind klinisch erfassbare Kennzeichen der Progression. Der nicht keratinisierte interdentale Raum erscheint zumeist als erstes klinisch auffällig und die Entzündung ist hier am stärksten ausgeprägt.

Die Genese der plaquebedingten Entzündungen im parodontalen Gewebe vollzieht sich histologisch in vier Schritten (PAGE und SCHROEDER zitiert in HELLWIG et al., 1999).

Der erste ist die initiale Läsion, darauf folgen die frühe, die etablierte und die fortgeschrittene Läsion. Initiale und frühe Läsion sind Ausdruck einer klinisch akuten Gingivitis. Die etablierte Läsion ist als chronische Gingivitis, die fortgeschrittene Läsion als Übergangsform zur Parodontitis zu sehen.

Die initiale Läsion ist nach Plaquebeseitigung völlig reversibel. Sie entsteht während einer Plaquereifung innerhalb von zwei bis vier Tagen. Kennzeichnend für diese Phase ist die entzündliche Reaktion des Gefäßplexus unterhalb des Saumepithels. Durch ausgeschüttete vasoaktive Mediatoren wie Histamin und Serotonin kommt es zur Lösung von Zellverbindungen zwischen den Endothelzellen (HELLWIG, 1999). Es folgt eine Permeabilitätssteigerung sowie eine Gefäßdilatation, die zu einer entzündlich ödematösen Schwellung der Gingiva führt. Neben einer klinisch erfassbaren Erhöhung der Flüssigkeitsexsudation aus dem Sulkus kommt es verstärkt zu einer Migration von Leukozyten in das Saumepithel und den Gingivasulkus. Hier treten zudem verstärkt Serumproteine (speziell Fibrin) auf.

Die initiale Läsion ist letztlich geprägt von einer Auflockerung des Saumepithels und teilweiser Auflösung des dortigen Epithelansatzes mit Abbau von perivaskulärem Kollagen.

Zur frühen Läsion kommt es bei Fortbestehen der initialen Läsion. Die Infiltration von Abwehrzellen im betroffenen Gewebe ist bedeutend höher. Etwa 70 – 90 % Lymphozyten (meist T – Lymphozyten) und 7 – 16 % Makrophagen befinden sich im Infiltrat (HELLWIG, 1999c). Der Kollagenverlust soll hierbei bis zu 70 % betragen. Die frühe Läsion ist gekennzeichnet durch eine zunehmende Proliferation des Saumepithels ins angrenzende Bindegewebe.

Die etablierte Läsion entwickelt sich innerhalb von einigen Wochen auf der Basis einer frühen Läsion. Auch in diesem Stadium der entzündlichen Veränderung ist eine vollständige restitio ad integrum bei optimaler Mundhygiene möglich. Die Merkmale der frühen Läsion sind auch in der Phase der etablierten Läsion anzutreffen.

Neben dem Auftreten von extravaskulären Immunglobulinen im Bindegewebe und im Saumepithel zeigt sich ein Überwiegen an B – Lymphozyten. Trotz der fast vollständigen Auflösung des gingivalen Stützgewebes kommt es zu diesem Zeitpunkt noch nicht zu einem erfassbaren Knochenschwund. Die voranschreitende Proliferation des Saumepithels nach apikal und lateral kann bereits zu Taschenbildungen führen, die auf die Gingiva begrenzt sind.

Bei der fortgeschrittenen Läsion ist keine restitio ad integrum mehr möglich. Es wechseln Phasen der Stagnation mit Exazerbationsphasen. Von den destruktiven Prozessen ist in dieser Phase nicht nur das Weichgewebe, sondern auch der ossäre Anteil des Parodonts betroffen. Anhaltender Kollagenverlust unterhalb des Saumbeziehungswiese Taschenepithels ist ebenso typisch wie das Auftreten zytopathisch veränderter Plasmazellen, das Fehlen von veränderten Fibroblasten und die Umwandlung von Knochenanteilen in fibröses Bindegewebe. In der sich ausbildenden parodontalen Tasche zeigt sich eine massiv entzündliche und immunologische Gewebereaktion.

Bei dieser Einteilung ist festzuhalten, dass bei einem Patienten alle Formen der Gingivitis gleichzeitig auftreten können.

Mit dem Bestehen einer Gingivitis ist nicht zwangsläufig ein Fortschreiten zu einer Parodontitis zu erwarten (KLEBER, 2000). Die etablierte Läsion kann über Jahre und

Jahrzehnte bestehen, ohne zu einer marginalen Parodontitis zu führen (PAGE, 1986; LISTGARTEN zitiert in TOPOLL, 1989).

RABASEDA (1998) sieht die Gingivitis als Vorläufer einer möglichen Parodontitis, da sie die Ausbreitung einer pathogenen Flora fördert. Die Ursachen einer Progression sind jedoch nicht sicher geklärt. Die reduzierte Immunabwehr, Beeinträchtigung des zellulären Regenerationsmusters durch Veränderung der Homöostase oder Medikamente, qualitative und oder quantitative Veränderungen der subgingivalen Plaque (SLOTS zitiert in KLEBER, 1990) sowie eine Beeinträchtigung der lokalen polymorphkernigen Granulozyten (JORDAN et al., 1988) werden als Ursache diskutiert.

Auch ohne gesicherte Untersuchungsergebnisse im Hinblick auf den möglichen Übergang einer Gingivitis zu einer Parodontitis bleibt die Tatsache bestehen, dass eine Gingivitis konsequent therapiert werden sollte, dies besonders im Hinblick darauf, dass sich in jüngsten Untersuchungen Vermutungen bestätigen, dass die marginale Parodontitis einen Risikofaktor für systemische Erkrankungen darstellt (EHMKE und FLEMMIG, 1997).

Neben der entscheidenden mechanischen ist bei der Therapie der Gingivitis auch eine chemische Plaquerreduktion indiziert.

Der therapeutische Einsatz von Hyaluronsäure könnte das Spektrum der Gingivitis-therapie ergänzen. Dabei darf jedoch der eigentliche Therapieansatz, das Erreichen optimaler Mundhygieneverhältnisse, nicht in den Hintergrund treten.

Rolle der Hyaluronsäure und möglicher therapeutischer Einsatz bei Gingivitis

Hyaluronsäure ist ein physiologischer extrazellulärer Bestandteil des Bindegewebes, besonders der Gingiva (CORTIVO et al., 1986; TAMMI et al., 1990; MANGKORNKARN und STEINER, 1992).

Glykosaminoglykane, zu denen die Hyaluronsäure zählt, haben den größten Anteil an den extrazellulären nicht fibrösen Makromolekülen in der menschlichen Gingiva (SCHULZ-HAUDT et al., 1964).

Bei in vitro und in vivo Experimenten mit Fibroblasten konnte gezeigt werden, dass sich die Qualität, aber auch die Quantität der Hyaluronsäure während des Bestehens einer chronischen Gingivitis ändern. BARTOLD und PAGE (1986) konnten eine

Depolymerisierung der Hyaluronsäure bei Patienten mit einer Parodontitis experimentell nachweisen. Diese Depolymerisation leistet der Passage von gewebetoxischen Substanzen Vorschub und erschwert gleichzeitig die Verteilung von interzellulären Mediatoren und Nährstoffen (BRANDIMARTE, 1973).

BARTOLD und PAGE (1986) zeigten eine erhöhte Freisetzung an Makromolekülen von ungefähr 50 % gegenüber nicht entzündetem Gewebe. Etwa 35 % dieser unter den Bedingungen einer Entzündung freigesetzten Moleküle wurden dabei als Hyaluronsäure identifiziert. Dies sind etwa 10 % mehr als in gesunden Fibroblasten - Zellkulturen. Hier liegt der Anteil bei nur etwa 25 %. Für diesen Anstieg sind Hyaluronsäuren mit einem hohen Molekulargewicht verantwortlich. Eine chronische Entzündung des gingivalen Gewebes gipfelt letztlich in einer Depolymerisation der Hyaluronsäureanteile und dem Untergang von Proteoglykanen. Dieser Abbau von geweblisch gebundener Hyaluronsäure scheint unter Erregereinfluss und Abgabe von bakterieller Hyaluronidase beschleunigt zu sein. GOGGINS et al. (1968) zeigten jedoch auch das Vorhandensein im gingivalen Gewebe ohne bakteriellen Ursprung. ROGERS (1961) führte an, dass bakterielle Hyaluronidase unterhalb eines pH-Wertes von 5 stark an Aktivität abnimmt.

IL-1 β , ein wichtiges Zytokin beim Entzündungsprozess, verhindert die Hyaluronsäuresynthese von gingivalen Fibroblasten (IRWIN et al., 1994). Hyaluronsäure wird in den Plasmamembranen der Fibroblasten gebildet. Es konnte eine phänotypische Veränderung der Fibroblasten im entzündeten gegenüber solchen im unveränderten Gewebe erkannt werden. LARJAVA et al. (1984) und LARJAVA (1984) zeigten, dass eine bakteriell bedingte Gingivitis die Zunahme der Hyaluronsäuresynthese von Gingivafibroblasten induzieren kann. BARTOLD (1993) konnte experimentell zeigen, dass der Platelet-derived Growth Factor (PDGF), der die gingivalen Fibroblasten stimuliert, die Synthese von Hyaluronsäure fördert. Dies verdeutlicht den Einfluss von Hyaluronsäure auf die Proliferation von gingivalem Bindegewebe deutlich.

Aus genannten Gründen erscheint die exogen zugeführte Hyaluronsäure bei der Gingivitis als ein ernstzunehmender Therapieansatz. Dies konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden. PAGNACCO et al. (1997) untersuchten 60 Patienten mit einer Gingivitis. Hyaluronsäure in Form von Gengigel (0,2%) wurde nach subgingivalem Scaling im Vergleich zu einem Placebopräparat verwandt. Eine

signifikante Reduktion des SBI, eine Abnahme der klinischen Zeichen Rötung und Schwellung wurden in der mit Hyaluronsäure behandelten Patientengruppe im Vergleich zur Placebogruppe ermittelt. Auch PISTORIUS et al. (2002) untersuchten den Einfluss des hyaluronsäurehaltigen Präparates Gengigel in der Therapie der Gingivitis. In dieser Untersuchung wurden unter anderem Plaque (API) und Blutung SBI über den Untersuchungszeitraum erfasst. Der API veränderte sich während des Untersuchungszeitraumes nicht signifikant, aber der SBI zeigte eine signifikante Reduktion während der Gengigelspray-Anwendung. Nach 3-4 Tagen der Anwendung sank der Index von ursprünglich $72,9 \pm 19,5\%$ auf $22,5 \pm 14,7\%$, um nach 7 Tagen wieder auf $32,5 \pm 20,2\%$ zu steigen. Der signifikante Abfall des Sulkus-Blutungs-Index zeigt den entzündungsinhibierenden Einfluss deutlich.

XU (2002) untersuchte ebenso den Einfluss von HA, lokal appliziert, innerhalb einer 3-monatigen Initialbehandlung einer marginalen Parodontitis. Hinsichtlich des Plaqueindex zeigte XU (2002) keine Veränderung im Untersuchungszeitraum. In der Auswertung des SBI wurden keine bedeutenden Unterschiede der Kontroll- zur Untersuchungsgruppe festgestellt.

3.6 Xerostomie nach therapeutischer Strahlentherapie

Malignome des Kopfes und Halses stellen über 5% der jährlich diagnostizierten Krebsfälle (SCHWARTZ et al., 2001).

Die 5-Jahres-Überlebensrate solcher Patienten konnte über die letzten 10 Jahre konstant bei 50-55% beobachtet werden (HUBER und TEREZHALMY, 2003).

Obwohl einzelne Aspekte der chirurgischen Therapie, beispielsweise der Umfang der Lymphknotentherapie, durchaus kontrovers diskutiert werden, herrscht Einigkeit darüber, dass bei fortgeschrittenen Tumorstadien multimodale Therapieverfahren Anwendung finden müssen. Die chirurgische und die Radio- und Chemotherapie sind die primären Formen dieser Kombination von Behandlung. Die Radiotherapie kann in Abhängigkeit vom jeweiligen Therapiekonzept entweder prä- oder postoperativ eingesetzt werden.

Der Hintergrund der Radiotherapie ist der Versuch der Eindämmung des Primärtumors und die Behandlung benachbarter Lymphknoten.

Durch Radio- und Chemotherapie werden die Speicheldrüsen nachhaltig geschädigt, da deren Zellen durch ihre hohe Mitoserate besonders anfällig sind.

Der Mechanismus, der zur akuten Zerstörung der Sekretionsfunktion führt, ist bis jetzt nicht vollständig verstanden (EISBRUCH et al., 2003). Jedoch besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Strahlendosis und der Intensität der Speicheldrüschenschädigung (AL-NAWAS et al., 2004).

Die normale Menge an produziertem Speichel beträgt 1- 1,5 Liter täglich. Daran sind sowohl die großen als auch die kleinen Speicheldrüsen beteiligt.

Der Speichel ist ein wichtiger Faktor in der Beeinflussung von vielen Funktionen in der Mundhöhle. Für das Gefühl des Tastens, als Überträger von Geschmacksaromen, als Gleitmittel beim Kauen, zum Schlucken, Sprechen, als Puffer und zur Neutralisation von Säureattacken in der Mundhöhle ist er ein unersetzbares körpereigenes Mittel. Die Förderung der Remineralisation und die Abgabe von Antikörpern und Enzymen sind weitere wichtige Funktionen.

Die Xerostomie als einer der häufigsten Nebeneffekte der Radiotherapie ist definiert als die Trockenheit im Mund in Folge einer verminderten Speichelsekretion (GUCHELAAR et al., 1997; TIMMERMAN et al., 1997; KUSLER und RAMBUR, 1992).

Die Effizienz von Speicheldrüsen nach derzeit üblichen Strahlendosen liegt nur noch zwischen 10 und 15% (DÖRR und RIESENBECK, 2002).

Von Xerostomie wird in der Literatur ab einer reduzierten Speichelsekretion von über 45% gegenüber der Sekretion Gesunder gesprochen (GHEZZI et al., 2000). Das entspricht einer Speichelsekretionsrate von weniger als 0,1ml pro Minute bzw. 1ml in 10 Minuten.

Bei Patienten mit Xerostomie nach Radiatio ist von einer dauerhaften Beeinträchtigung auszugehen. LOGEMAN et al. (2003) fanden keine Anzeichen für eine Veränderung der verminderten Speichelsekretionsrate über die Zeit von einem Jahr nach Strahlentherapie.

WIJERS et al. (2002) konnten in ihrem Patientengut feststellen, dass 64% der Langzeitüberlebenden (3- Jahresüberlebensrate oder länger) nach therapeutischer Strahlentherapie im Kopf- bzw. Halsbereich einen mäßigen bis starken Grad an dauerhafter Mundtrockenheit aufwiesen.

Neben der untersuchten Patientengruppe mit Xerostomie nach therapeutischer Radiatio gibt es eine große Zahl von Patienten, die von Verbesserungen in der Therapie der Mundtrockenheit profitieren könnten, da diese immer eine Einschränkung von Lebensqualität bedeutet (JENSEN et al., 1994; SEEGENSCHMIEDT et al., 2000).

Hyposalivation kann sehr unterschiedliche Ursachen haben. Der Grund wird in Nebenwirkungen von Medikamenten, Autoimmunerkrankungen, Dehydration und Traumen der Drüsen gesehen (BRENNAN et al., 2002).

Die Prävalenz in der Erwachsenenpopulation liegt bei ungefähr 25% (SREEBNY und VALDINI, 1988; NEDERFORS et al., 1997). FIELD et al., (1997) geben über 29% an. Vorwiegend Frauen sind betroffen (FURE und ZICKERT, 1990).

Die Funktion des Speichels besteht im Schutz der oralen Strukturen gegen bakterielle Infektionen und Pilzinfektionen. CASSOLATO und TURNBULL (2003) und EISBRUCH et al. (2003) sehen die über die Speichelflüssigkeit abgegebenen bakteriziden Substanzen und Wachstumsfaktoren sowie proteolytische Enzyme und Antikörper als einen wesentlichen protektiven Faktor für die Mundhöhle.

Die Autoren unterstreichen ebenso die Schutzwirkung des Speichels vor mechanischen und chemischen Einflüssen.

Des weiteren trägt die Spülfunktion des Speichels durch Verschlucken der Bakterien zu deren Reduktion bei.

FIELD et al. (1997) sprechen vom Speichel als einem wichtigen Faktor für den Schutz der oralen Mukosa und der Zähne sowie für die Verdauung von Nahrung.

Über eine totale Reduktion der Speichelsekretion als Folge einer Radiotherapie kommt es zu einer Reihe von Komplikationen. Xerostomie kann zu einer Mukositis, Zahnkaries, oralem Missbehagen, Geschmacksveränderungen und erhöhtem Risiko für Candidainfektionen führen (BRUCE , 2004).

NAVAZESH et al. (1992) berichten von einem gehäuften Auftreten von Weich- und Hartgewebsschäden bei einem deutlichen Absinken der Sekretionsrate. Dieser Verlust zeigt sich besonders bei Problemen während des Sprechens, dem Essen und besonders beim Schlafen.

CASSOLATO und TURNBULL (2003) beschreiben die unter Xerostomie veränderte Schleimhaut als dünn und rissig und anfälliger für Gingivitis, Parodontalerkrankungen und Blutung. Die orale Mukosa wird in ihrer Erscheinung als erythematös und ulzerös beschrieben.

Die orale Mukosa besitzt die Fähigkeit, sich durch schnell teilende Epithelzellen mit einer Lebensdauer von 10-14 Tagen zu regenerieren.

Die resultierende Desquamation der oberflächlichen Epithelzellschichten führt gleichzeitig zur Abstoßung von Bakterien (KORNMAN et al., 2000).

CELENLIGIL-NAZLIEL et al. (2000) fanden, dass eine erhöhte Umsatzrate im oralen Gingivaepithel während einer entzündlichen Reaktion vorliegt. Dies bestätigten ebenso frühere histologische Studien von MARWAH et al. (1960), HOPPS und JOHNSON (1975) sowie CAFFESSE et al. (1985). Auch diese Autoren stellten einen positiven Zusammenhang zwischen Zellproliferation im Gingivaepithel und ablaufenden entzündlichen Vorgängen fest.

CELENLIGIL-NAZIEL et al. (2003) beobachteten bei Speichelmangel eine niedrigere epitheliale Umsatzrate, was das Auftreten von Infektionen und parodontalen Erkrankungen begünstigt.

EISBRUCH et al. (2003) gehen davon aus, dass eine bestehende Xerostomie prädisponierend für die Ausbildung einer Mukositis ist oder deren Ausmaß vergrößert.

Die Mukositis entwickelt sich während der ersten Bestrahlungen der Radiotherapie und zeigt sich zwei bis drei Wochen nach dem Beginn der Therapie (SAARILAHTI et al., 2002; BRUCE, 2004). Sie ist eine Entzündung der Schleimhäute, die den Mund und den Hals auskleiden. Die Patienten erleben eine Rötung der Schleimhäute, es kommt zu Ulzerationen und Schluckbeschwerden.

Mukositis und Radiodermatitis entwickeln sich aufgrund eines beschleunigten Absterbens der Basalzellschicht des Epithels (BENSADOUN et al., 2001; STOKMAN et al., 2002). Die Reaktionen der oralen Mukosa fallen dabei generell stärker als die an der Haut aus, was POROCK et al. (2004) mit der schnellen Erneuerung der Zellen in der Mukosa begründen, die damit anfälliger auf die angewendete Strahlendosis reagiert.

HUBER und TEREZHALMY (2003) geben als Folge einer Radiotherapie eine geringere Keratinisation, eine Atrophie des Gewebes, eine verringerte Vaskularisierung und erhöhten Bindegewebeanteil der submukösen Schicht an.

Späte chronische Reaktionen konnten an Haut und Mukosa beobachtet werden. Das Gewebe kann atrophisch, weniger mobil und dehnbar erscheinen. Außerdem entwickeln sich vermehrt chronische Ulzerationen und Teleangiektasien (COOPER et al., 1995; EISBRUCH et al., 2003).

Darüber hinaus hat der trockene Mund einen negativen Effekt auf die dentale Mundgesundheit und begünstigt Folgeinfektionen (BROWN et al., 1978; MARKITZIU et al., 1992; RAMIREZ-AMADOR et al., 1997; ALMSTAHL und WIKSTRÖM, 1999; KIELBASSA et al., 2001).

ALMSTAHL und WIKSTRÖM (1999) konnten eine höhere Anzahl von Mikroorganismen und eine veränderte Zusammensetzung der Mikroflora bei Personen mit vermindertem Speichelfluss feststellen.

Ein erhöhter Anteil an Streptococcus mutans und Lactobazillen wurde bewiesen (BROWN et al., 1975; KEENE et al., 1987; WEERKAMP et al., 1987; CASSOLATO und TURNBULL, 2003). Diese Erreger sind besonders für die Ausbildung von

kariösen Läsionen verantwortlich und beeinflussen so die dentale Gesundheit deutlich negativ.

Von ALMSTAHL und WIKSTRÖM (1999) wird bei einer verringerten Sekretionsrate eine vermehrte Plaqueakkumulation und insbesondere eine Zunahme von gramnegativen anaeroben Mikroorganismen bestätigt.

CROW und SHIP (1995) konnten dagegen keinen Zusammenhang zwischen verminderter Speichelsekretion und gingivalen sowie parodontalen Veränderungen erkennen.

Aufgrund der in der Literatur beschriebenen oralen Veränderungen und Auswirkungen der Xerostomie auf die Mundgesundheit wird die wichtige regulative und protektive Funktion des Speichels besonders deutlich.

Die übliche Therapieempfehlung für Patienten mit Xerostomie ist das Kauen von Kaugummi, regelmäßiges Trinken von Wasser oder der Gebrauch von Speichelersatz sowie chlorhexidinhaltigen Mundspüllösungen.

Seit den 70er Jahren finden auch immer mehr muzinhaltige Speichelersatzstoffe Anwendung und sollen den Betroffenen Vorteile bieten (MATZKER und SCHREIBER, 1972), da sie die Fähigkeit haben, Wasser über einen längeren Zeitraum zu binden und keinerlei Nebenwirkungen bekannt sind. MOMM und GUTTENBERGER (2002) konnten von Ihren Patienten eine signifikante Besserung ihres Schlafes unter der Anwendung eines muzinhaltigen Sprays erfahren.

Die empfohlenen Therapiemaßnahmen sollen dabei nicht nur der Verbesserung der Lebensqualität, sondern auch der dentalen Gesundheit und dem Infektionsschutz dienen (RAMIREZ-AMADOR et al., 1997; KIELBASSA et al., 2001).

Es wird allgemein empfohlen, dass Patienten mit Xerostomie die unterschiedlichsten Möglichkeiten und Kombinationen von speichelflussfördernden und Speichelersatzmitteln versuchen sollten, um die eigene beste Variante zu finden (MOMM und GUTTENBERGER, 2002).

ZIMMERMAN et al. (1998) gaben Fragebögen zu bevorzugt eingesetzten Wirkstoffen bei Patienten mit Strahlenfolgen aus. Danach setzten von 89 Patienten 45 Dexpanthenol bei akuter Mukositis, 33 ein Lokalanästhetikum und 16 Kamille ein.

Zur Prophylaxe nahmen 33 von 89 Patienten Dexpanthenol, 31 Kamille und 28 Salbeitee.

WEERKAMP et al. (1987) und JHA et al. (2000) sowie NAGLER und BAUM (2003) stellten fest, dass es keine adäquate Therapie für die Xerostomie nach Radiatio gibt. Sorgfältige Hygiene und Prophylaxe müssen daher wesentliche Bestandteile im Konzept der Folgebehandlung sein.

3.7 Lichen ruber planus

Epidemiologie

Schon im Jahr 1869 dokumentiert Erasmus Wilson das Auftreten des oralen Lichen ruber planus an einem Patientengut von 50 Probanden. Das Krankheitsbild des Lichen ruber planus ist eine relativ häufig auftretende Dermatose der Kutis und der Tunica mucosa. Sie hat eine Prävalenz zwischen 0,2-2% weltweit (SILVERMAN & GRIFFITH, 1974; BOUQUOT & GORLIN, 1986; VINCENT et al., 1990; HÖRSTED – BINDSLEV et al., 1993). Der orale Lichen ruber planus tritt zu 65% und der cutane Lichen ruber zu 35% auf. Bei 30% der Patienten mit oralem Lichen ruber planus wurde gleichzeitig der cutane Lichen ruber planus beobachtet (STRAUSS et al., 1989). BROWN et al. (1993) gehen von einem gleichzeitigen Bestehen von oralem und cutanem Lichen bei 10 - 45% der Fälle aus.

Das klinische Bild des cutanen Lichen ruber planus

Der cutane Lichen ruber planus zeigt als Primäreffloreszenz eine zumeist juckende, stecknadelkopf- bis reiskorngroße, derbe, erythematöse, polygonale Papel. Sie besitzt eine mattglänzende, glasartige Oberfläche und ist häufig zentral eingedellt. Zwischen den Papeln findet man die charakteristischen weißen Punkte und Netze, die sogenannten Wickham-Streifen. Sie sind Ausdruck einer Verdickung des Stratum granulosum. Die Papeln sind im akuten Stadium entzündlich rot gefärbt und gehen später in einen rötlich-bläulichen Farbton über. Darüber hinaus treten auch hyperpigmentierte Varianten auf, man spricht dabei von einem Lichen pigmentosus.

Den cutanen Lichen ruber findet man sowohl lokalisiert als auch generalisiert. An der Haut tritt diese Veränderung besonders an den Beugeseiten der Unterarme und Unterschenkel sowie an der Sakralregion und dem Genitale auf (KORTING, 1974; NEUMANN et al., 1977; ORFANOS & GARBE, 1994).

Der orale Lichen ruber liefert im Vergleich zum cutanen Lichen ein anderes Bild, da sich an der Tunica mucosa keine Papeln ausbilden können (ANDREASEN, 1968).

Das klinische Bild des oralen Lichen ruber planus

Das klinische Bild an der oralen Schleimhaut ist sehr vielgestaltig (BALCIUNAS & OVERHOLSER, 1987). Es sollte eine Abgrenzung zu heterotopen Talgdrüsen, dem chronischen Wangenbeißen (Morsicatio buccarum) und anderen Schleimhautveränderungen erfolgen (KRÄTSCHEMER, 1995).

HERRMAN (1970) hält eine Diagnostik über den klinischen Befund für ausreichend, da selbst histologisch nicht immer alle Merkmale nachweisbar sind, die eine eindeutige Diagnose des Lichen ruber planus erlauben.

Die orale Schleimhauteffloreszenz ist in den meisten Fällen gekennzeichnet durch flach erhabene, nicht abwischbare, milchig-weiße, netzförmig bis streifenartige Oberflächenzeichnungen – die sogenannten Wickham-Streifen. Diese Veränderung ist bedingt durch eine Hyperkeratose (SCULLY & EL-KOM, 1985; LOITZ & O'LEARY, 1986; VINCENT et al., 1990). Das bedeutet, dass entweder in diesem Bereich eine vermehrte Bildung von Hornschollen (Proliferations-hyperkeratose) oder eine verminderte Abstoßung (Retentionshyperkeratose) besteht (LANGE und LANGE, 1964).

Einteilung des oralen Lichen ruber planus

Man unterscheidet nach SCULLY & EL-KOM (1985), LOITZ & O'LEARY (1986), HANEKE (1987), PINDBORG (1987), LASKARIS (1988), THORN et al. (1988) und VINCENT et al. (1990) fünf verschiedene Erscheinungsformen des oralen Lichen ruber:

1. retikulärer Typ
2. plaqueförmiger Typ
3. atrophischer Typ
4. erosiv-ulzerierender Typ
5. bullöser Typ

Die retikuläre Form ist nach AXELL & RUNDQUIST (1987) mit 86% die häufigste Variante. Verbundene weiße Linien (Wickham-Striae) auf der Schleimhaut, die ein Netz bzw. Kreise bilden, sind Kennzeichen dieses Typs. Der Schleimhautbereich, in dem sie liegen, ist ansonsten relativ unauffällig (SCULLY & EL-KOM, 1985; RIVERS et al., 1986; BALCIUNAS & OVERHOLSER, 1987). Zu finden ist die retikuläre Form vor allem im Bereich der bukkalen Mukosa, an der Gingiva und an den Lippen. Dieser Typ gehört zu den schmerzlosen Varianten.

Der plaqueförmige Typ des oralen Lichen ruber zeichnet sich als schmerzlose, flächenhafte Verhornung aus. Die Verhornung ähnelt aufgrund der konfluierenden Streifen weißen Platten. Einzelne noch erkennbare Wickhamsche Streifen ermöglichen eine Abgrenzung zur Leukoplakie, die dem Bild des plaqueförmigen Typs sehr ähnelt (SCULLY & EL-KOM, 1985; STÄDTLER & BETHKE, 1991). Es ist die häufigste Variante bei Rauchern. Die Wange und die Zunge sind dabei am häufigsten betroffen.

Eine meist mit Schmerzen verbundene Form ist der atrophische Lichen. Durch Epithelatrophen sind die befallenen Stellen gerötet und teilweise von Wickham-Striae umrandet (SILVERMAN et al., 1985; HÖRSTED-BINDSLEV et al., 1993). Die Läsion besitzt somit eine glatte, leicht unter dem Niveau liegende dunkelrote Oberfläche und wird von einem unscharfen Saum umgeben (SCULLY & EL-KOM, 1985; LASKARIS, 1988; STÄDTLER & BETHKE, 1991). Es ist eine relativ häufige Form, die sich besonders an den Wangen und dem Zungenrücken manifestiert. Im Bereich des Zungenrückens kommt es zum Schwund der Papillae filiformes (TYLDESLEY, 1978; AXELL & RUNDQUIST, 1987), so dass der Zungenrücken schließlich eine vollkommen glatte Oberfläche besitzen kann (HANEKE, 1987). Im Bereich der Gingiva ähnelt das Krankheitsbild einer desquamativen Gingivitis (SCULLY & EL-KOM, 1985; HANEKE, 1987), d.h. einer unspezifischen Zahnfleischmanifestation, wie sie bei verschiedenen Systemerkrankungen auftreten kann (RANDLE, 1987).

Nur vereinzelt, zwischen 6 und 9%, tritt der erosiv-ulzerierende Typ auf (SHEEHAN-DARE et al., 1986; AXELL & RUNDQUIST, 1987; PINDBORG, 1987; THORN et al.,

1988). Diese Form befällt sowohl die Zunge, Wangen, Gingiva, Lippen und ist durch starke subjektive Beschwerden geprägt. Diese sind zumeist durch Brennen der Schleimhaut sowie durch eine Reduzierung des Allgemeinbefindens und eine Beeinträchtigung der Ess- bzw. Sprachfunktion (CONKLIN & BLASBERG, 1987; HANEKE, 1987) der Patienten gekennzeichnet (ANDREASEN, 1968; DUSEK & FRICK, 1982; SCULLY & EL-KOM, 1985; HAMPF et al., 1987; BENGEL, 1989; DEASY et al., 1989; BERMEJO et al., 1990; HOLMSTRUP et al., 1990; STÄDTLER & BETHKE, 1991). Typisch für diese Form sind große, abgegrenzte, rote Flächen mit glasig aussehendem, gelblichem Belag (TYLDESLEY, 1978) sowie ausgedehnte Ulzerationen. Vereinzelt findet sich randständig ein schmaler Saum weißlicher Streifenzeichnung eines nicht erosiven Lichen (SCULLY & EL-KOM, 1985; BECK & BRANDRUP, 1986; BALCIUNAS & OVERHOLSER, 1987).

Der bullöse Typ ist die seltenste Variante (SCULLY & EL-KOM, 1985; KWEE et al., 1987). Betrachtet man alle auf die Mundschleimhaut bezogenen Lichenerscheinungen, so tritt die bullöse Läsion in weniger als einem Prozent auf (AXELL & RUNDQUIST, 1987; THORN et al., 1988). Diese Form ist durch unterschiedlich große Blasen gekennzeichnet (von wenigen Millimetern bis mehreren Zentimetern), die aufgrund eines subepithelialen Ödems, durch die Degeneration der basalen Zellschichten und deren anschließende Liquefikation entstehen (HORIO & IMAMURA, 1986). Unter Liquefikation versteht man eine Gewebsverflüssigung durch den Abbau degenerierter Zellbestandteile.

Im feuchten Milieu platzen die Blasen schnell auf und hinterlassen schmerzhaft Erosionen (BERMEJO et al., 1990).

Im Bereich des Randes sind wiederum Reste der Wickham - Striae zu finden. Dieser Typ befällt hauptsächlich die Zunge und die Wange (HANEKE, 1987).

Histologie des oralen Lichen ruber planus

Das histologische Bild des oralen Lichen ruber planus wird hauptsächlich durch folgende Veränderungen bestimmt (RAGAZ und ACKERMAN, 1981; SCULLY und EL-KOM, 1985; HOVIK und KALKWARF, 1987):

- Hyperkeratose bzw. Hyperparakeratose
- verdicktes Stratum granulosum, welches normalerweise in der Schleimhaut fehlt
- Atrophie oder Akanthose des Epithels mit inter- und intrazellulärem Ödem
- gut abgrenzbares, bandförmiges, lymphozytäres Infiltrat im Bereich der Basallamina (bei der erosiven Form tiefer angesiedelt als bei der retikulären Form)
- sägezahnartige Reteleisten (Haftkämme) an der Unterseite der Epidermis (bei der oralen Form schwer erkennbar)
- ödematöse Degeneration der Basalzellen bis hin zur Liquefaktion des stratum basale

Lokalisation

Der orale Lichen ruber befällt überwiegend die Wangenschleimhaut, gefolgt von Zunge und Gingiva. Die Lippen, der Gaumen und der Mundboden sind dabei am wenigsten betroffen (SILVERMAN und GRIFFITH, 1974; SKLAVOVNOU et al., 1983; SILVERMAN et al., 1985; BAGAN-SEBASTIAN et al., 1992; BROWN et al., 1993).

Altersspezifität

Das Durchschnittsalter der vom oralen Lichen ruber planus Betroffenen liegt bei 50 Jahren (ANDREASEN, 1968; SILVERMAN & GRIFFITH 1974). Ähnliche Ergebnisse fanden THORN et al. (1988) mit 52 Jahren und SALEM (1989) mit 49 Jahren. Davon abweichend gibt es auch jüngere Patienten zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr mit einem prozentualen Anteil von 2 – 3% (BLEICHER et al., 1990).

BAGAN-SEBASTIAN et al. (1992) beschrieb ein Hauptmanifestationsalter zwischen dem 5. bis 7. Lebensjahrzehnt, wobei nach LACY et al. (1983) männliche Patienten durchschnittlich um zehn Jahre früher betroffen sind als die weiblichen Patienten.

Nach den Angaben von ANDREASEN (1968) und SALEM (1989) erkrankten die Frauen vorwiegend zwischen der 5. und 7. und Männer zwischen der 4. und 6. Lebensdekade.

Geschlechtsspezifität

Betrachtet man das Verhältnis zwischen den Geschlechtern, so belegte GALLAGHER et al. (1989) in seiner Übersichtsarbeit eine weibliche Prädilektion von 2:1. Die Untersuchung von BAGAN-SEBASTIAN et al. (1992) kam zu dem extremsten Ergebnis, dabei waren Frauen viermal häufiger betroffen als die Männer. Ein nahezu gegenteiliges Ergebnis, allerdings mit einem weitaus geringeren Patientengut, erhielten ANDREASEN und PINDBORG (1963) mit einem Verhältnis Männer zu Frauen von 3:2.

Weitere Untersuchungen enthält die folgende Tabelle (Tabelle 1). Betrachtet man das Ergebnis aller dieser Studien, so zeigt sich bei insgesamt 2778 Probanden ein Verhältnis von 2:1 mit weiblicher Prädilektion.

AUTOR	PATIENTENZAHL n	FRAUEN in %	MÄNNER in %
ANDREASEN und PINDBORG (1963)	46	41	59
ANDREASEN (1968)	115	65	35
NEUMANN – JENSEN et al.(1977)	611	68	32
SILVERMAN et al. (1985)	570	67	33
THORN et al. (1988)	611	67	33
VINCENT et al. (1990)	100	76	24
SILVERMAN et al. (1991)	214	71	29
BAGAN – SEBASTIAN et al. (1992)	205	80	20
VOUTE et al. (1992)	113	69,9	30,1
BROWN et al. (1993)	193	71	29
Insgesamt	2778	67,6	32,4

Tab. 1: Studienübersicht Geschlechterverteilung Lichen ruber

Ätiologie des oralen Lichen ruber planus

Über die genaue Ätiologie des oralen Lichen ruber planus besteht bis heute Unklarheit. Als mögliche Auslöser werden Medikamente (STÜTTGEN, 1978; VAN HECKE et al., 1981; SCULLY & EL-KOM, 1985; HOLMSTRUP, 1999), psychische Belastung (JONES et al., 1991), mechanische Irritation (ERPENSTEIN, 1985; LOITZ & LEARY, 1986) sowie erbliche Disposition (MAHOOD, 1983) verantwortlich gemacht. Letzteres ist laut Silverman et al. (1991) aus ätiologischer Sicht eher zweitrangig, da die Familienanamnese in nur 1,1% der Fälle positiv erschien. In einer anderen Studie von Silverman et al. (1985) wurde keine erhöhte Prävalenz bei ausgeprägtem Medikamenten-, Nikotin- und Alkoholkonsums gefunden.

Untersuchungen im Zusammenhang mit Diabetes mellitus ergaben eine gewisse Beziehung zwischen den beiden Erkrankungen. Sie fanden bei etwa einem Drittel ihrer Patienten mit Lichen ruber einen Diabetes mellitus oder eine prädiabetische Stoffwechsellage (HORNSTEIN et al., 1984; ROCKEN, 1988).

Man geht heute von einer T-Zell vermittelten Immunpathogenese des Lichen ruber planus aus. Dabei wurde von Ebner (1973), Tan (1974) und Tan et al. (1975) nachgewiesen, dass das zelluläre Infiltrat überwiegend aus T-Lymphozyten besteht. Auch Untersuchungen von BUECHNER (1984) und ISHII (1987) bestätigen dies.

RÖCKEN (1988) beschreibt einen immunpathologischen Prozess an der Epidermis und gibt drei Phasen des Verlaufs an. Als Voraussetzung soll eine gewisse genetische Prädisposition vorliegen.

Die *erste Phase*, d.h. der Beginn der Erkrankung, wird durch das „Fremderkennen“ der körpereigenen Epidermiszellen durch Langerhanszellen der Epidermis induziert. Langerhanszellen gehören zu den Makrophagen der Epidermis und der Mundschleimhaut. Sie sind insbesondere im tiefen Stratum spinosum zu finden. Ihre Herkunft ist mesenchymal und sie besitzen phagozytotische Fähigkeiten (PSCHYREMBEL, 1994).

Dieses Fremderkennen kann durch verschiedenste Einflüsse (Kontaktallergene, Licht, evtl. Viren, Stoffwechselstörungen usw.) provoziert werden. Es kommt zu einer Vermehrung aktivierter Langerhanszellen in der Einleitungsphase des Lichen ruber planus (ROOS, 2001).

In der *zweiten Phase* beziehen die Langerhanszellen die Epidermiszellen und die T-Lymphozyten aktiv in das entzündliche Geschehen mit ein. Alle drei Zelltypen sind HLA-DR Ia (Oberflächenantigen) positiv, d.h. durch diese Determinierung entsteht eine Verstärkung der Interaktion zwischen Lymphozyten und ihren epidermalen Zielzellen, was letztendlich in Phase drei zur Zerstörung der Keratinozyten führt (ROOS, 2001).

Keratinozyten sind Zellen, die verhornendes Plattenepithel bilden und sich je nach Lage und Differenzierung in Basal-, Stachel-, Körner- und Hornzellen unterscheiden (PSCHYREMBEL, 1994).

Wo (Epidermis oder im Lymphknoten) und wodurch die Determinierung genau geschieht (Langerhanszellen, Makrophagen oder den Keratinozyten selbst), ist noch nicht vollständig geklärt. Man nimmt an, dass die Keratinozyten mittels Gamma-Interferon direkt von den Langerhanszellen stimuliert werden. Des weiteren glaubt man, dass auch die T-Lymphozyten gegen alterierte Epidermiszellen mittels der Langerhanszellen determiniert werden.

In der dritten Phase wird die Abstoßungsreaktion der basalen Keratinozyten durch die T-Lymphozyten beschrieben.

ROOS (2001) beobachtete an der läsionalen Mundschleimhaut spezifische Konjugationen zwischen CD4+ (Helfer) T-Lymphozyten und (HLA-DR+) Zellen und zwischen CD8+ (Zytotoxischen) T-Lymphozyten und degenerierten basalen Keratinozyten. All diese Zellinteraktionen legen einen zellvermittelten Immunmechanismus nahe.

Auch EDELSON et al. (1973) und WALKER (1976) verglichen Subpopulationen von Infiltraten des Lichen ruber planus der Haut und Mundschleimhaut und kamen zu dem Ergebnis, dass die Anwesenheit von immunkompetenten Zellen zu beobachten ist. Daraus schließt man, dass die lichenoide Eruption eine zellvermittelte Immunantwort auf eine Antigenveränderung in Haut und Mundschleimhaut repräsentiert. Mit Hilfe von histochemischen Analysen haben SCHMITT et al. (1977) und ALARIO et al. (1978) Untersuchungen der immunkompetenten Zellen durchgeführt. Sie erforschten spezielle Zellmembran-Antigene, die durch ihre Spezifität der Identifikation einzelner Zell-Subpopulationen dienen.

Unterstützt wird die immunpathologische Theorie durch die theoretische Betrachtung der entwickelten Therapiemodelle. Denn alle beim Lichen ruber gesichert wirksamen

Therapeutika (Glukokortikoide, PUVA, Retinoide) zeigen eine immunmodulierende, antiinflammatorische Wirkung besonders im Bereich der zellvermittelten Immunreaktion (RÖCKEN, 1988).

Therapie

Eine Therapie ist besonders für Patienten mit schmerzhaften Formen des Lichen ruber planus nötig. Darunter fallen der atrophische und ganz besonders der erosiv-ulzerierende sowie der bullöse Typ. Diese Formen beeinträchtigen zum Teil ganz erheblich die Lebensqualität durch erschwerte und schmerzhaftes Nahrungsaufnahme (HANEKE, 1987). Vor allem scharfe, saure oder alkoholhaltige Lebensmittel bzw. Getränke werden nicht vertragen. Dabei wird von den Patienten ein starkes Brennen der Mundschleimhaut beschrieben. Große Probleme bereiten zudem Säuren, die in Säften, Obst und Gemüse enthalten sind. Solche Lebensmittel müssen dann gänzlich gemieden werden.

Therapiert wird teilweise mit Corticosteroiden, der PUVA-Therapie (Psoralene=Photosensibilisierer plus UV-A) oder mit einem oral verabreichbaren Retinoid, ein Analog der Vitamin-A-Säure (LUBACH, 1979; HANEKE, 1987).

Durch die PUVA-Therapie bzw. die Verwendung von Glukokortikoiden kann eine vorübergehende Blockierung der aktivierten Langerhanszellen bewirkt werden.

Retinoide hingegen sollen eine Unterdrückung der HLA-DR-Expression bzw. der Gamma-Interferon Produktion hervorrufen. Das bedeutet, dass durch Retinoide die Interaktion immunologisch aktiver Zellen inhibiert werden kann. Somit wird hier ein Therapiekonzept mit einer antiphlogistischen und immunsuppressiven Wirkung realisiert (RÖCKEN, 1988).

Die Therapie mit Kortikoiden und Retinoiden sind zwei Möglichkeiten, eine Besserung der Symptomatik dieser Erkrankung zu erzielen. Die Ursache dieser Erkrankung wird jedoch nicht beeinflusst. Mit der Einnahme dieser Medikamente über einen langen Zeitraum sind Nebenwirkungen zu erwarten, da sie nicht spezifisch angreifen. Nebenwirkungen stellen bei systemischer Anwendung von Glukokortikoiden zum Beispiel die Exazerbation von Infektionskrankheiten dar, die aufgrund der immunsupprimierenden Wirkung möglich ist. Außerdem können sie die Entstehung eines Glaukoms, von Osteoporose, Steroiddiabetes, Ödemen und

Hypertonie begünstigen. Auch die topische Anwendung kann seltene allergische Hautreaktionen hervorrufen und bei längerer Applikation zu Hautatrophien, Teleangiektasien, Striae oder Steroidakne führen.

Retinoide, die ebenfalls zur symptomatischen Behandlung eingesetzt werden, können Leberfunktionsstörungen, Exantheme, Juckreiz, Hautschuppungen und -abschälungen auslösen und haben eine Neigung zur Teratogenität (Pschyrembel, 1994). Alle diese möglichen Folgen bei der Anwendung der Medikamente erfordern eine restriktive Indikation und Überwachung der Patienten.

Auch machen es Kontraindikationen nicht immer möglich, jeden Patienten mit diesen Medikamenten zu behandeln. Zum Beispiel dürfen die Retinoide beim Bestehen von Diabetes mellitus, Leberfunktionsstörungen, Fettstoffwechselstörungen oder bei Frauen im gebärfähigem Alter nicht angewendet werden (Pschyrembel, 1994).

Darum muss die Frage gestellt werden, welche Alternativen zur Verfügung stehen.

Betrachtet man die Klinik des oralen Lichen ruber, so stellen sie Zeichen eines entzündlichen Geschehens dar, welches zum Teil mit bullösen, stark erosiven und ulzerösen Erosionen einhergeht. Histologisch kommt es zur Zerstörung von Zellen, einer ödematösen Degeneration der Basalzellschicht sowie zu hyperplastischen Veränderungen von Zellen im Stratum spinosum, d.h. zu einer Akanthose (ROOS, 2001).

In dieser Arbeit soll das Produkt Gengigel Prof® auf seine Wirkung als mögliche Alternative untersucht werden.

Das Produkt besteht aus Hyaluronsäure und besitzt antiinflammatorische und antiödematöse Eigenschaften. Die Geweberegeneration wird damit unterstützt und beschleunigt, die Elastizität gefördert.

Hyaluronsäure ist zudem ein physiologischer Bestandteil der bindegewebigen Matrix. Sie trägt zur Stabilität und Elastizität bei und verleiht dem Bindegewebe einen hohen Grad an Kompaktheit, beeinflusst den Gasaustausch, die Diffusion kleiner Moleküle und stellt eine Barriere für Makromoleküle und eindringende Substanzen dar.

Exogen zugeführte Hyaluronsäure wird topisch auf die läsionalen Regionen appliziert. Ein großer Vorteil ist die adhäsive Eigenschaft von Hyaluronsäure, durch diese bleibt die Wirkung auf den Ort der Applikation beschränkt. Die topische

Applikation wird sehr gut toleriert. Über Studien zur Mutagenität und Antigenität wird jedes Risiko bei der therapeutischen Anwendung ausgeschlossen. Versuche mit Ratten und Mäusen haben ergeben, dass weder akut toxische Wirkungen noch chronische Nebenwirkungen bzw. Auswirkungen auf die Reproduktion (bei Dosen von bis zu 200 mg/kg) zu erwarten sind (RABASSEDA, 1998). Kontraindikationen bestehen nicht (FIRLA, 1998).

Das bedeutet, dass exogen aufgetragene Hyaluronsäure eine Alternative darstellen und ohne Nebenwirkungen die Probleme der Patienten mit Lichen ruber positiv beeinflussen könnte.

4. Material und Methoden

4.1 Probandenauswahl

An der Untersuchung nahmen vier Patientengruppen teil. Insgesamt wurden 52 Probanden in der Studie untersucht, davon waren 31 Frauen (60%) und 21 Männer (40%).

Die erste Gruppe bestand aus 8 gesunden Patienten, die zweite aus 11 Patienten mit Gingivitis. Des weiteren wurden 14 Patienten mit Xerostomie nach therapeutischer Radiatio bei Mundhöhlen- bzw. Kehlkopfkrebs einbezogen. In der vierten Gruppe befanden sich 19 Patienten mit Lichen ruber planus der Tunica mukosa.

Gruppe 1: Gesunde

Die Gruppe Gesunder bestand aus acht Probanden. Davon waren drei Probanden männlich und fünf weiblich. Das durchschnittliche Alter dieser Probanden lag bei 43 Jahren.

Als klinisch gesund wurde eine Person eingeschätzt, die keinerlei Entzündungszeichen der Gingiva zeigte und bei der sich kein Hinweis auf ein früheres Bestehen eines Tumorleidens mit anschließender Radiatio oder ein bekanntes Leiden an Lichen ruber planus ergab. Zur Abgrenzung gegenüber Gingivitispatienten sollte der Sulkus-Blutungs-Index bei maximal 20% liegen.

Gruppe 2: Gingivitispatienten

Diese Gruppe bestand aus 11 Probanden, drei männlichen und acht weiblichen. Das durchschnittliche Alter lag bei 54 Jahren.

Die Gingivitispatienten wurden nach den klinischen Symptomen Rötung, Schwellung und Sondierungsblutung als Symptome der Entzündung charakterisiert. Dabei wurden Personen, die einen modifizierten Sulkus-Blutungs-Index von über 50% aufwiesen, in das Patientenkollektiv Gingivitis aufgenommen. Eine zusätzliche zahnärztliche Therapie der Gingivitis fand in dem Gengigel® Prof - Applikationszeitraum nicht statt, auch die üblichen Mundhygienegewohnheiten sollten beibehalten werden, um das Ergebnis nicht zu beeinflussen.

Gruppe 3: Tumorpatienten

In der Gruppe der Tumorpatienten befanden sich insgesamt 14 Probanden. Davon waren elf männlich und drei weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 60 Jahren. Die Patienten wurden aufgrund eines Tumors bestrahlt. Bei den Tumoren handelte es sich um Karzinome der Tonsillen, Zunge, des Zungengrundes, des Pharynx, der Halsgefäßscheide, des weichen Gaumens und Mundbodens.

Sie wiesen, bedingt durch zurückliegende Bestrahlungen der betroffenen Regionen, eine dauerhaft verminderte Speicheldrüsenfunktion auf und litten unter Mundtrockenheit und an Entzündungen der Mundschleimhaut.

Gruppe 4: Lichen ruber - Patienten

Die Gruppe der Lichen ruber - Patienten bestand aus 19 Probanden, davon waren vier männlich und 15 weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 57 Jahren.

Die Patienten mit oralem Lichen ruber wiesen die typischen weißlichen Effloreszenzen in streifen- bzw. netzförmiger Anordnung, sog. Wickham'sche Streifung, auf. Diese Erkrankung begleitete häufig eine generalisierte Gingivitis desquamativa. Die Patienten waren in der Poliklinik für Konservierende Zahnheilkunde, Funktionsbereich Parodontologie, des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena in Behandlung.

4.2 Präparat

Das Präparat „Gengigel® Prof“ der Firma Merz Dental enthält als Hauptinhaltsstoff Hyaluronsäure in 0,8%iger Konzentration.

Hyaluronsäure spielt eine wichtige Rolle als Bestandteil der bindegewebigen Matrix und trägt zu deren Stabilität und Elastizität bei. Exogen applizierte Hyaluronsäure soll bei dermatologischen Erkrankungen antiinflammatorische, antiödematöse, heilende und elastizitätsfördernde Eigenschaften im Bezug auf das Bindegewebe besitzen.

Zusammensetzung:

- Hyaluronsäure 0,8% in Form des Natriumsalzes mit einem Molekulargewicht von 1 bis 2 Millionen

Hyaluronsäure ist ein aus Glucuronsäure und N-Acetylglucosamin bestehendes Polymer mit alternativ glucosidischen β (1-3) und β (1-4) Bindungen

- Süßungsmittel: Xylitol
- Dichlorbenzylalkohol

4.3 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen wurden zu drei Zeitpunkten durchgeführt. Die erste Untersuchung (Zeitpunkt A) fand vor der ersten Applikation von Gengigel® Prof statt. Darauf folgte eine vierzehntägige Applikation des Gels mit anschließender zweiter Untersuchung (Zeitpunkt B). Vier Wochen nach Therapieende erfolgte die dritte Untersuchung (Zeitpunkt C).

Die Probanden erhielten Anweisungen zur Anwendung von Gengigel® Prof. Dabei sollten sie die mit 1ml Gengigel® Prof befüllte Spritze zusammen mit dem Einmalapplikator einsetzen und das Gel über die Spritze zweimal täglich je 0,5 ml auf die Zunge auftragen und über diese auf die Wangenschleimhaut und Gingiva verteilen. Die erste Applikation sollte morgens nach dem Frühstück und den Mundhygienemaßnahmen und die zweite vor der Nachtruhe, ebenfalls nach der gewohnten Reinigung der Zähne, erfolgen.

Zur Untersuchung gehörte:

1. die klinische Beurteilung der Mundschleimhauterkrankung durch den Behandler,
2. die Bestimmung der klinischen Indizes: Approximalraum-Plaque-Index und Sulkus-Blutungs-Index,
3. die Gewinnung von exfoliierten Zellen (exfoliativ-zytologische Untersuchung) von Gingiva und Wange und
4. die subjektive Beurteilung der Therapie mittels Fragebogen durch die Probanden.

4.4 Untersuchungsmethoden

1. Die klinische Beurteilung durch den Behandler

Für die klinische Beurteilung wurde zu den drei Untersuchungszeitpunkten die Beschaffenheit der erkrankten Mundschleimhaut beurteilt. Dabei wurde genau Größe, Form, Farbe und Lokalisation vorhandener Schleimhautveränderungen dokumentiert. Diese Beurteilung wurde immer von ein und demselben Behandler durchgeführt.

2. Bestimmung von klinischen Indizes

Die klinischen Indizes wurden zu allen Untersuchungsterminen bestimmt.

Der Approximalraum-Plaque-Index (API) sollte den Einfluss auf die Plaqueakkumulation erfassen. Der Sulkus-Blutungs-Index (SBI) diene der Ermittlung des Entzündungsverlaufs und des Grades der gingivalen und parodontalen Entzündungszustände.

Approximalraum-Plaque-Index (API) LANGE (1986) :

Zur Bestimmung des Approximalraum-Plaque-Index wurden die Zähne mit einem Plaquesfärbemittel (MIRA-2-TON von HAGER & WERKEN GmbH & Co. KG in Duisburg) touchiert. Anschließend spülten die Patienten mit Wasser aus. Vorhandene Plaque wurde dadurch angefärbt. Im Anschluss wurde mit einer Ja/Nein Entscheidung beurteilt, ob im Approximalraum Plaque vorhanden war. Dies erfolgte im ersten und dritten Quadranten oral und im zweiten und vierten Quadranten vestibulär. Der Index wurde in Prozent angegeben.

Zur Berechnung des API stand folgende Formel zu Verfügung:

$$\text{API} = \frac{\text{Summe der positiven Plaquemessungen}}{\text{Summe der Approximalraum - Meßpunkte}} * 100$$

Der API wurde folgendermaßen eingeteilt:

- API < 25% entspricht einer optimalen Mundhygiene
- API 25-39% entspricht einer guten Mundhygiene
- API 40-69% entspricht einer mäßigen Mundhygiene
- API 70-100% entspricht einer unzureichenden Mundhygiene

(HELLWIG et al.,1999)

Modifizierter Sulkus - Blutungs-Index (SBI) LINDHE (1983):

Die Erfassung des SBI erfolgte ca. 30 Sekunden nach schonendem Sondieren des Sulkus (etwa 25 N) mit einer Parodontalsonde. Es wurde das Vorhandensein einer Blutung nach Sondierung in Form einer Ja / Nein Entscheidung bewertet. Sie erfolgte im ersten und dritten Quadranten vestibulär und im zweiten und vierten Quadranten oral. Der Index wurde in Prozent angegeben (Hellwig et al., 1999).

Zur Berechnung des SBI wurde folgende Formel verwendet:

$$\text{SBI} = \frac{\text{Summe der Blutungsstellen}}{\text{Summe der sondierten Zähne}} * 100$$

3. Exfoliativ-zytologische Untersuchung

Für die zytologische Betrachtung in dieser Studie wurden zu drei Zeitpunkten Zellabstriche von der Schleimhaut des Probanden gewonnen.

Die erste Abstrichnahme fand am Tag vor dem erstmaligen Auftragen von Gengigel® Prof statt, die zweite Entnahme nach 14tägiger Anwendung des Gels, die dritte nach weiteren vier Wochen ohne Gelapplikation.

Die Abstriche wurden nach der Technik von Papanicolaou (LANGE,1973) angefärbt und anschließend mikroskopisch ausgewertet.

Die Patienten wurden nicht aufgefordert, eine Umstellung der Mundhygienegewohnheiten und Pflegeprodukte vorzunehmen, um mundhygienebedingte Veränderungen der Befunde auszuschließen.

Abstrichentnahme

Die Abstrichentnahme erfolgte mit einer Platinöse, die flach auf die Gingiva aufgelegt wurde. Unter gleichbleibend leichtem Druck wurden durch dreimaliges Abstreichen schonend die exfoliierten Zellen an der zuvor genau definierten Region gewonnen.

Die an der Öse befindlichen Zellen wurden anschließend mäanderförmig auf einem Objektträger ausgestrichen, auf dem sich ein Tropfen destilliertes Wasser befand, um das Aneinanderkleben der zellulären Bestandteile zu vermindern.

Durch Ausglühen der Öse und Waschen in Alkohol war eine schnelle Reinigung zwischen den Entnahmen möglich.

Unmittelbar nach dem Ausstreichen wurden die Objektträger mit Fixationsspray (MERCKOFIX® von Merck KGaA in Darmstadt) fixiert, um einer Lufttrocknung und der damit möglicherweise verbundenen Form- und Farbreaktionen vorzubeugen. Der Fixationsspray enthielt Äthanol. Merckofix wurde dreimal aus einer Entfernung von 15–20cm auf den Objektträger gesprüht. Danach wurde der Objektträger für zehn Minuten getrocknet. Das Ziel der Fixierung war der Wasserentzug und die Eiweißfällung (EHRKE u. BECKER, 1978; KUSCHEL u. SELTMANN, 1996).

Färbemethode

Die zytologischen Präparate wurden im Institut für Pathologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena nach der von PAPANICOLAOU and TRAUT (1948) und PAPANICOLAOU (1954) beschriebenen Methode angefärbt. Diese Methode ist eine Modifikation der Massonschen Trichromfärbung. Ihr Ziel ist es, das Zytoplasma bestimmter Zellen, in diesem Fall verschiedener Entwicklungsstufen der oralen Epithelzellen, durch unterschiedliche Farbgebung differenzierbar zu machen (FASSKE, 1964).

Die Färbetechnik wurde nach Papanicolaou durchgeführt (PAPANICOLAOU, 1954).

Bei der Färbung nach Papanicolaou erscheint der Zellkern durch die Schwermetall-Hämatoxylinfärbung dunkelblau bis violett. Das Zytoplasma stellt sich bei eosinophilen Zellen hellrot bis orangegelb und bei zyanophilen Zellen blau bis blaugrün dar (EHRKE u. BECKER, 1978). „Zellen der tieferen Schichten sind blau, die der höheren sind rot. Häufig findet man auch Zellen, deren Plasma zum Teil noch blau, zum Teil schon rot ist“ (STEFFENS, 1965).

Entnahmeorte der Abstriche

Die Abstriche wurden an verhornter und unverhornter Schleimhaut gewonnen. Die Entnahme der Abstriche des verhornten Bereiches erfolgte in der Region der befestigten Gingiva 2 mm oberhalb des vestibulären Gingivarandes des rechten Eckzahnes im Oberkiefer.

In der Wangenregion wurden Zellen der nichtverhornten Mundschleimhaut entnommen. Für die Entnahmeorte wurde die dem 6-Jahrmolaren gegenüberliegenden Bereiche des Planum buccale, auf Höhe der Okklusalfächen der unteren Zahnreihe ausgewählt.

Bei Patienten mit Schleimhautveränderungen wurden darüber hinaus Abstriche der eingangs am intensivsten von Schleimhautläsionen betroffenen Bereiche gewonnen und für die Wiederentnahmemöglichkeit genau beschrieben.

Für die Abstrichentnahme an den bestimmten Regionen galt, dass sie immer von dem selben Prüfer durchgeführt wurde, womit methodische Schwankungen weitgehend ausgeschlossen werden sollten.

Die Reproduzierbarkeit dieser genau definierten Regionen war gegeben, so dass auf die Anwendung einer Kunststoffschaablone, wie von einigen Autoren empfohlen (STEGEMANN et al., 1974), verzichtet werden konnte.

Mikroskopische Auswertung

Zur Auswertung wurden in den gefärbten Präparaten unter dem Mikroskop bei 400facher Vergrößerung jeweils zweimal 100 Zellen ausgezählt und der Mittelwert gebildet. Dabei wurde der Objektträger mäanderförmig unter dem Mikroskop bewegt, um sicherzustellen, dass es nicht zu Überschneidungen beim Auszählen kommt und dass ein repräsentativer Querschnitt des gesamten Präparates ausgezählt wurde.

Die Zellen wurden nach der Klassifikation von Papanicolaou unter Berücksichtigung der Zytomorphologie der Gingiva, wie sie von LANGE (1973) beschrieben wurde, eingeordnet. Danach wird unterschieden in :

ST2: kernlose Schollen (Hornschollen)

ST1: Superficialzellen mit pyknotischem Kern

IT: Intermediärzellen

BT: Parabasalzellen

Aus den ausgezählten Zellen wurden der Keratinisations-Index und der Karyopyknose-Index ermittelt. Der Keratinisations-Index kann zur Bewertung therapeutischer Maßnahmen herangezogen werden (LANGE, 1965; EHRKE und BECKER, 1978).

Keratinisations-Index (KI) :

Anteil der verhornten Zellen bzw. kernlosen Hornschollen an der Gesamtzellzahl in Prozent.

Karyopyknose-Index (KPI) :

Anteil der Zellen mit pyknotischem Kern, der Intermediärzellen (IT2) und der kernlosen Hornschollen an der Gesamtzellzahl in Prozent.

4. Fragebogenauswertung

Die subjektiven Beschwerden der Patienten mit Gingivitis, vor allem aber derjenigen mit Mundschleimhauterkrankungen und mit Tumorerkrankungen, wurden in einem Fragebogen von den Patienten beschrieben. Da es dafür keine eindeutigen Kriterien

gab, musste hier die subjektive Aussage als Kriterium gelten. Dabei differenzierte man die Veränderungen in vier Stufen:

keine Besserung der Beschwerden
geringe Besserung der Beschwerden
deutliche Besserung der Beschwerden
ausgeprägte Verbesserung der Beschwerden.

Besondere subjektiv empfundene Veränderungen wurden darüber hinaus verbal von den Patienten beschrieben.

4.5 Statistische Auswertung

Von den exfoliativ-zytologischen Präparaten wurden jeweils 100 Zellen ausgezählt. Die differenzierte Auszählung erfolgte mittels Lichtmikroskop bei einer Vergrößerung von 400. Jedes Präparat wurde zweimal ausgezählt, zur Auswertung der Mittelwert dieser Auszählungen verwendet.

Um einen repräsentativen Auszählungswert zu erhalten und Überschneidungen beim Zählen zu vermeiden, erfolgte die Betrachtung in verschiedenen Abstrichregionen.

Um Fehler beim Auszählen zu minimieren, wurden Zellhaufen oder Gruppen ≥ 10 Zellen nicht berücksichtigt und nur kleinere Gruppen und einzelne Zellen erfasst.

Anschließend wurden die Zellen nach färberischen und morphologischen Gesichtspunkten klassifiziert.

Als anerkannte Grundlage dieser Klassifizierung diente die von LANGE (1972) beschriebene Zytomorphologie der Gingiva auf der Grundlage der Färbetechnik nach PAPANICOLAOU (1954).

Für jedes ausgezählte und bewertete Präparat wurde jeweils der Karyopyknoseindex sowie der Keratinisationsindex erstellt.

$$\text{Karyopyknoseindex: } I_{KP} = \frac{\sum ST_1 + ST_2}{\text{Gesamtzellzahl}} * 100 \quad (\%)$$

$$\text{Keratinisationsindex: } I_K = \frac{ST_2}{\text{Gesamtzellzahl}} * 100 \quad (\%)$$

Zur statistischen Auswertung wurden die folgenden Parameter bestimmt:

1) Das arithmetische Mittel \bar{x}

Summe aller Messungen geteilt durch die Anzahl der Messungen

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

x_i = Einzelwerte

n = Anzahl der Einzelwerte

2) Die empirische Varianz

$$v = s^2$$

v = empirische Varianz

s = Standardabweichung

3) Die Standardabweichung s

Sie zeigt die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert (allgemeines Streuungsmaß) und ergibt sich aus der Quadratwurzel der Varianz.

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n\bar{x}^2}{n-1}} = \sqrt{v}$$

Mittelwert und Standardabweichung sind charakteristische Werte einer Normalverteilung. Sie geben die Lage und Lokalisation des durchschnittlichen oder

mittleren Wertes einer Messgröße und die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert an.

4) Der Variabilitätskoeffizient V_p nach Pearson

Dieser stellt das prozentuale Verhältnis des Streuungswertes zum arithmetischen Mittelwert dar und dient dem Vergleich der Streuungen der Messwerte.

$$V_p = \frac{100 \cdot s}{\bar{x}}$$

5) Der T-Test und die Signifikanz

Um Unterschiede der Mittelwerte gegeneinander zu prüfen, wurde der Zweistichproben-T-Test für abhängige Stichproben herangezogen.

In den Gruppen wurden die einzelnen Indexgrößen in Abhängigkeit des erwarteten Verlaufes ein- oder zweiseitig getestet und auf Signifikanz geprüft. Dabei sind innerhalb der Berechnung die Bedingungen jeweils gleich großer Fallzahlen (Stichprobenumfänge) erfüllt. Die Testgröße T ist t-verteilt mit $n-1$ Freiheitsgraden.

$$T = \frac{\bar{d} * \sqrt{n}}{\hat{\sigma}_d} \quad \text{mit} \quad \hat{\sigma}_d = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2}$$

$n = n_1 = n_2$ (n = Umfang der Stichprobe (Fallzahl),
die Patientenzahl innerhalb der Gruppe)

$$\bar{d} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n d_i \quad (\text{Mittelwert der Differenzen zu den Zeitpunkten})$$

$d_i = x_{1i} - x_{2i}$ (Differenzen der Einzelwerte)

Die Nullhypothese wurde bei zweiseitiger Fragestellung zum Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ anhand der Quantiltafeln (HARTUNG, 1999) verworfen, falls für

$|T| \geq t_{n-1, 1-\alpha/2}$ galt, und angenommen bei

$|T| < t_{n-1, 1-\alpha/2}$.

Bei der Signifikanzprüfung im einseitigen Fall und Testung auf steigende Werte wurde die Nullhypothese verworfen, wenn

$T \leq t_{n-1, \alpha}$ galt, und angenommen bei

$T > t_{n-1, \alpha}$.

Bei Testung auf sinkende Werte im einseitigem Fall der Signifikanzprüfung wurde die Nullhypothese verworfen, wenn

$T \geq t_{n-1, 1-\alpha}$ galt, und angenommen bei

$T < t_{n-1, 1-\alpha}$.

- 6) Um Unterschiede der Ausgangswerte gegeneinander zu prüfen, wurde der Zweistichproben-T-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Die Indexgrößen der Gruppen wurden in Abhängigkeit des erwarteten Verlaufes ein- oder zweiseitig getestet und auf Signifikanz geprüft.

$$T = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}} \times \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}}$$

n_1 und n_2 = Umfang der Stichprobe, die Patientenzahl innerhalb der Gruppe

\bar{x}_1 und \bar{x}_2 = jeweiliger Gruppendurchschnitt

s_1 und s_2 = dazugehörige Standardabweichung

Die Nullhypothese wurde zum Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ anhand der Quantiltafeln (HARTUNG, 1999) verworfen, falls für

$$T < -t_{n_1+n_2-2, 1-\alpha}$$

$$T > t_{n_1+n_2-2, 1-\alpha}$$

$$|T| > t_{n_1+n_2-2, 1-\alpha/2} \quad \text{galt.}$$

Alle Signifikanzprüfungen wurden mit dem statistischen Auswertungsmodul von Excel (Microsoft Office XP) vorgenommen.

5. Methodenkritik

Der Wert einer Studie wird durch ihre Methodik entscheidend bestimmt. Dabei sind alle in ihr enthaltenen Fehlermöglichkeiten zu berücksichtigen.

Die Wirksamkeit des Produktes Gengigel® Prof wurde in drei unterschiedlichen Patientengruppen und einer gesunden Kontrollgruppe getestet. Für die Bildung eines repräsentativen Querschnitts sollten möglichst fünfzehn Probanden pro Gruppe teilnehmen. Je mehr Probanden eine Studie einbezogen wurden, um so repräsentativer erscheint ihre Aussage.

In der Gruppe der Tumorpatienten war es möglich, 14 Patienten und in der Gruppe der Lichen ruber-Patienten 19 Probanden zu gewinnen. Da es bei diesen beiden Erkrankungen an Therapiemöglichkeiten mangelt, waren die Patienten von sich aus an der Mitarbeit in einer Studie interessiert, die ihnen eventuell eine Reduktion der Beschwerden ermöglichen könnte. Das Alter der Patienten mit dem Krankheitsbild Lichen ruber und Xerostomie (Gruppe „Tumor“) lag im Durchschnitt bei 60 Jahren. Um einen Vergleich anzustellen, wurden die Probanden der anderen Gruppen nach diesem Altersdurchschnitt ausgesucht. Das führte zu Problemen, da in dieser Altersgruppe kaum parodontal gesunde Patienten zu finden sind. Patienten mit Gingivitis sind ebenfalls selten, da in diesem Alter meist bereits ausgeprägtere Veränderungen des Parodonts vorhanden sind. In der Gruppe der Gesunden befanden sich 8, in der Gruppe der Gingivitispatienten 11 Probanden.

Eine Trennung nach dem Geschlecht oder die Konzentration auf das männliche Geschlecht allein war aufgrund der geringen Auswahl an Probanden und der hauptsächlich weiblichen Patienten bei Lichen ruber (BAGAN-SEBASTIAN et al., 1992), nicht möglich. Allerdings konnte bei den Frauen in der Menopause von einer geringeren Hormonwirkung ausgegangen werden. Zum anderen waren in dieser Altersgruppe zyklische Abläufe zu vernachlässigen (LOHE, 2003).

Die Probanden wurden mittels vier verschiedener Untersuchungsmethoden beurteilt. Es wurde ein klinischer Befund erhoben, der Aussagen über Lokalisation, Größe und Art der Veränderung traf. Die Veränderungen des Befundes wurden zu den jeweiligen Untersuchungsterminen dokumentiert. Um Fehler zu vermeiden, wurde die Befundung durch einen Untersucher vorgenommen.

Des weiteren wurden Indizes in die Studie einbezogen. Sie dienten der Beurteilung der Mundgesundheit einzelner Personen und der Kontrolle von Therapieerfolgen. Sie gaben eine quantitative und qualitative Aussage, besaßen Sensitivität und Spezifität. Die Durchführung war einfach und gut reproduzierbar. Bei der Erstellung der klinischen Parameter (API, SBI) wurde auf die Durchführung durch einen Untersucher geachtet, um eine gleichmäßige Beurteilung zu erreichen. Fehlermöglichkeiten wurden minimiert, indem der modifizierte Sulkus-Blutungs-Index (LINDHE, 1983) und der Approximalraum-Plaque-Index nach Lange (1986) ausgewählt wurden, die über eine einfache JA/NEIN – Entscheidung ermittelt werden konnten. Die gewählten Indizes sind anerkannte und häufig verwendete Parameter (PAGNACCO et al., 1997; PISTORIUS et al., 2002; XU, 2002; JENTSCH et al., 2003), was einen Vergleich mit anderen Studien erlaubte.

Das exfoliativ-zytologische Verfahren setzte sich aus mehreren Schritten zusammen. Als erstes wurden von einem definierten Schleimhautbereich Zellabstriche gewonnen. Da die Mundschleimhaut örtlich voneinander abweichende Keratinisationsmuster aufweist und diese Bezirke dicht nebeneinander liegen, wurde der Forderung LANGE's (1972) und STEGEMANN's et al. (1974) nach einer standardisierten Zellentnahmetechnik und einer genauen Festlegung des Abstrichortes entsprochen. Allerdings wurden hierfür keine Kunststoffschablonen verwendet, wie es STEGEMANN et al. (1974) vorschlugen, da der Entnahmeort topographisch exakt festgelegt werden konnte.

Das Übertragen der abgeschilferten Zellen auf den Objektträger, die Fixierung und Anfärbung bergen weitere Fehlermöglichkeiten. Es müssen genügend Zellen für die Auszählung auf den Objektträger übertragen werden. Dabei darf das Abstreichen der Öse über die Schleimhaut nicht zu zart, aber auch nicht zu kraftintensiv erfolgen. Die Verwendung einer Platinöse gewährte eine besonders schonende Materialgewinnung, Übersicht bei der Entnahme und gute Handlichkeit. Die Feststellung FESSELER's (1974), dass mittels Platinöse zu wenig Zellen gewonnen würden, konnte nicht bestätigt werden, da überwiegend genügend Zellmaterial entnommen werden konnte. Das Auftreten von Zellen aus tieferen Zellschichten war in der Gruppe der Gesunden eher gering, so dass die Öse, wie gewünscht wurde, nur oberflächliche Zellen aufgenommen hat. Das gleiche gilt für die Entnahmetechnik, die demnach nicht zu druckvoll gewesen ist. Dies kann bei

Betrachtung der Indizes (KI, KPI) belegt werden. Größere individuelle Differenzen im Keratinisationsgrad können nach FESSELER (1974) und GRÄBER et al. (1980) bei uneinheitlicher Entnahmetechnik auftreten.

Die Präparatgewinnung wurde von einem Untersucher durchgeführt, um Unterschiede zu vermeiden. Von insgesamt 312 Präparaten kamen 284 zur Auswertung. Die 28 nicht ausgewerteten Präparate mussten aufgrund von zu geringen Zellzahlen oder Zellverklumpungen verworfen werden.

Die Färbetechnik hat großen Einfluss auf die Auswertung der zytologischen Ergebnisse. Die Anfärbung der Zellen erfolgte nach der Methode von PAPANICOLAOU (1954) für die vaginale Zytologie, die nach LANGE (1972) auch für die orale Zytologie ihre Berechtigung hat. Die von BIENENGRÄBER et al. (1989) beschriebene Hämatoxylin-Eosin- (HE-) Färbung ist technisch wenig aufwendig und die Zytoplasmadifferenzierung ist im Gegensatz zur Papanicolaou-Färbung, eingeschränkt. KLEBER (1978) bevorzugte die Shorr-Pundel-Färbung. Sie hat den Vorteil, dass die eosinophilen Zellen klar von den zyanophilen Zellen abzugrenzen sind, ist aber für den Routinebetrieb nicht indiziert.

Um eine einheitliche Färbung zu gewähren, wurde die Färbung der Präparate im Institut für Pathologie der Friedrich-Schiller-Universität im Färbeautomaten vorgenommen. Zur Auswertung wurden die Zellen unter dem Mikroskop ausgezählt und dem Zelleinteilungsschema nach LANGE (1973) zugeordnet. Bei der Einteilung wurde besonderer Wert sowohl auf die Färbeeigenschaften der einzelnen Zellen als auch auf die morphologischen Kernmerkmale gelegt. Diese Vorgehensweise wurde auch von ANDERSON et al. (1969) befürwortet, da sie eine ausschließliche Farbdifferenzierung des Zytoplasmas als unzuverlässig bewerteten.

Es wurden, wie von FAUPEL (1987) befürwortet, jeweils 100 Zellen pro Abstrichort ausgezählt. Dabei ist wichtig, dass der gesamte Objektträger zunächst als Übersicht betrachtet werden sollte und danach die Auszählung in verschiedenen Regionen stattfinden muss (ANDERSON et al., 1969).

Weiterhin wurde darauf geachtet, dass:

- 100 Zellen in verschiedenen Abstrichregionen ausgezählt wurden, die in kleinen Zellgruppen mit weniger als zehn Zellen bzw. einzeln vorkamen.
- die Auswertung ausschließlich durch eine Person erfolgte, um subjektive Fehlerquellen auszuschließen.
- jedes Präparat zweimal ausgezählt wurde, um die Reproduzierbarkeit zu überprüfen.

Zur Auswertung der ausgezählten Zellen wurde der Keratinisations-Index (KI) und der Karyopyknose-Index (KPI) ermittelt. Ein aussagekräftiger Index sollte eine entscheidende Zellart isoliert erfassen, was beim Gingivaepithel vor allem durch den Keratinisations-Index gegeben ist.

Ein weiterer Aspekt der Wirksamkeit von Gengigel® Prof wurde über die subjektive Meinung der Probanden mittels Fragebogen gewonnen. Die uniforme Gestaltung sowie die Festlegung von Bewertungsmöglichkeiten gewährte eine einheitliche Auswertung. Die Bewertung dieser Ergebnisse muss jedoch den objektiv ermittelten Werten nachstehen, da die Aussage des Patienten eine persönliche subjektive Sicht darstellt, die dem Charakter entsprechend, abhängig von der Höhe der Schmerzschwelle und der Länge des Leidensweges, sehr variieren kann. Das bedeutet, dass ein Patient mit einem stark ausgeprägten Krankheitsbild, das seinen Alltag stark beeinflusst, schneller Angaben über eine Besserung äußert als Patienten mit geringeren Beschwerden.

6. Ergebnisse

6.1 Klinische Untersuchung

Gesunde

In der Gruppe der Gesunden konnte keine sichtbare Beeinflussung der Gingiva und Mundschleimhaut erkannt werden.

Gingivitispatienten

Die Gruppe der Gingivitispatienten zeigte die typische Symptomatik einer akuten bzw. chronischen Gingivitis. Die Gingiva war geschwollen und gerötet, die orangenhautähnliche Stippelung fehlte. Es lag eine Blutung nach Sondierung vor.

Während und nach der Gengigel® Prof Anwendung konnte bei 81,8% ein Rückgang der Entzündungszeichen beobachtet werden. Nur bei 18,2% zeigte sich keine Veränderung. Nach Absetzen ließ sich innerhalb dieser Patientengruppe bei 36,4% eine weitere Verbesserung, bei 27,3% ein stabiles Ergebnis und bei 36,4% ein Wiederauftreten der Entzündungszeichen erkennen (Tabelle 2).

Klinischer Befund	A→B	B→C
Verbesserung	81,8%	36,4%
Unverändert	18,2%	27,2%
Verschlechterung	0%	36,4%

Tab. 2: Klinischer Befund der Gingivitispatienten

A = vor Medikation

B = nach 14tägiger Medikation

C = 4 Wochen nach Medikation

Tumorpatienten

Bewertet wurde in dieser Gruppe der Zustand der Schleimhaut. Die begleitenden Entzündungszeichen Rötung und Schwellung sowie die Struktur der trockenen Schleimhaut wurden im Untersuchungszeitraum beurteilt.

Klinisch zeigte sich nach 14-tägiger Gengigel® Prof-Applikation bei 78,6% eine Besserung der begleitenden Entzündungen mit einem Abklingen der Symptome. Nur bei 21,4% der Probanden konnte keine Veränderung festgestellt werden. Diese

Ergebnisse blieben nach weiteren vier Wochen ohne Präparat in 46,2% stabil. Eine weitere Verbesserung des positiven Verlaufs trat in 15,4% der Fälle ein. Bei 38,5% der Probanden verschlechterte sich der Befund (Tabelle 3).

Klinischer Befund	A→B	B→C
Verbesserung	78,6%	15,4%
Unverändert	21,44%	46,2%
Verschlechterung	0%	38,4%

Tab. 3: Klinischer Befund der Tumorpatienten

Lichen ruber-Patienten

Unter Anwendung des Präparates Gengigel® Prof stellte sich in 58,8% der Fälle eine klinisch sichtbare Besserung ein. Diese zeigte sich in einer Verkleinerung der sichtbaren Zeichen der Hyperkeratose und typischen Wickham-Streifung sowie in einer Abnahme der Rötung. Bei 41,2% der Patienten wurde keine Veränderung beobachtet.

Nach Absetzen des Präparates stellte sich nach vier Wochen in 50% der Fälle eine weitere Besserung ein und zu 43,8% blieb das erhaltene Ergebnis stabil. Nur in 6,3% der Fälle trat wieder eine Verschlechterung ein (Tabelle 4).

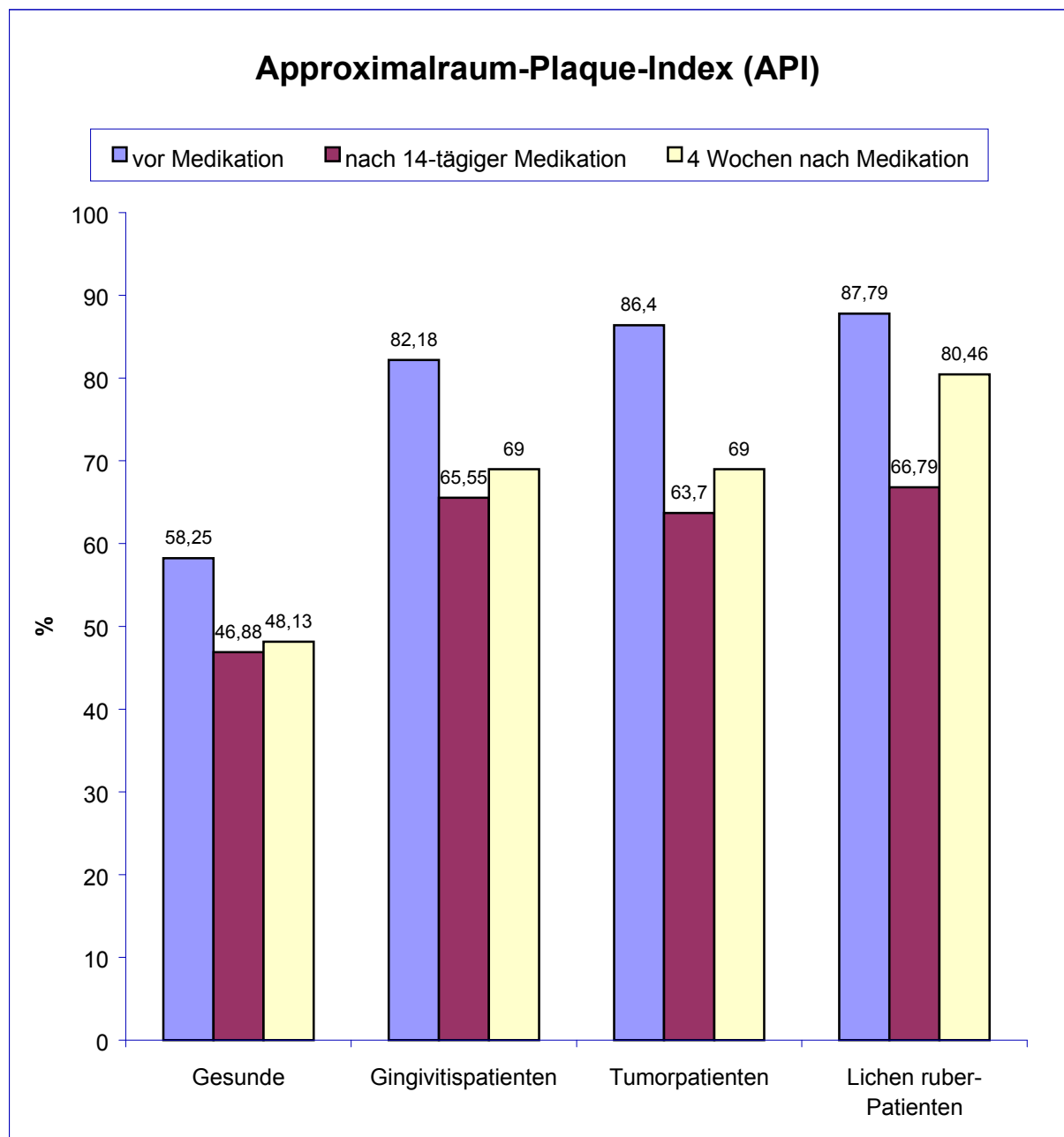
Klinischer Befund	A→B	B→C
Verbesserung	58,8%	50,00%
Unverändert	41,2%	43,8%
Verschlechterung	0%	6,2%

Tab. 4: Klinischer Befund der Lichen ruber-Patienten

6.2 Klinische Indizes

Approximalraum-Plaque-Index (API)

Abb. 3: Approximalraum-Plaque-Index (API) bei Gesunden, Gingivitis-, Tumor- und Lichen ruber-Patienten



Die Ausgangswerte der Gingivitis-, Tumor- und Lichen ruber-Patienten, im Vergleich zu denen der Gesunden, fielen signifikant höher aus (Abbildung 3 und Tabelle 5).

API	Gingivitispatienten	Tumorpatienten	Lichen ruber-Patienten
Gesunde	*	*	*
Gingivitispatienten			
Tumorpatienten			
Lichen ruber-Patienten			

Tab. 5: Statistische Auswertung, Ausgangswerte Approximalraum-Plaque-Index (API); * = $\alpha < 0,05$

Von Zeitpunkt A (vor Medikation) nach B (nach 14tägiger Medikation) konnte bei Betrachtung der Durchschnittswerte in allen Gruppen eine Verringerung der Plaquemenge festgestellt werden (Abbildung 3). Der API der Gesunden sank um 11,4%.

Eine auffällige Reduzierung der Indizes wiesen die Gruppen der Gingivitis-, Tumor- und Lichen ruber-Patienten auf. Der API sank bei Gingivitispatienten um ca. 17%, in der Gruppe der Tumorpatienten von 86,4% auf 63,7% und bei Lichen ruber Patienten von 87,8% auf 66,8%.

In allen Patientengruppen wurde für den Medikationszeitraum eine signifikante Veränderung (Signifikanzniveau von $\alpha < 0.05$) des Approximalraum-Plaque-Index ermittelt (Tabelle 6). Vier Wochen nach Medikationsende (Zeitpunkt C) konnte, ausgehend von Zeitpunkt A, eine Plaquereduktion in allen Gruppen belegt werden, welche in den Gruppen der Gesunden, der Gingivitis- und Tumorpatienten signifikant war ($\alpha < 0.05$).

Bei der Betrachtung der Werte von Zeitpunkt B bis vier Wochen nach Anwendung von Gengigel® Prof (Zeitpunkt C) fiel in allen Gruppen eine Zunahme der Plaquemenge auf, die das Ausgangsniveau (Zeitpunkt A) aber nicht erreichte. Der Endwert (Zeitpunkt C) bei den Lichen ruber-Patienten näherte sich mit 80,5% dem Ausgangsniveau am stärksten an. Die deutlichste Verringerung des Index von Zeitpunkt A zu C wurde in der Gruppe der Tumorpatienten nachgewiesen.

API	vor Medikation			nach 14tägiger Medikation			4 Wochen nach Medikation		
	x	s	A-B	x	s	B-C	x	s	A-C
Gesunde	58,25	16,93	*	46,88	14,68		48,13	17,76	*
Gingivitis Patienten	82,18	14,12	*	65,55	16,99		69,00	12,21	*
Tumor Patienten	86,40	24,58	*	63,70	24,96		69,00	25,13	*
Lichen ruber Patienten	87,79	14,44	*	66,79	18,28		80,46	13,84	

Tab. 6: Statistische Auswertung Approximalraum-Plaque-Index (API); * = $\alpha < 0,05$

Sulkus-Blutungs-Index (SBI)

Abb. 4: Sulkus-Blutungs-Index (SBI) bei Gesunden, Gingivitis-, Tumor- und Lichen ruber-Patienten

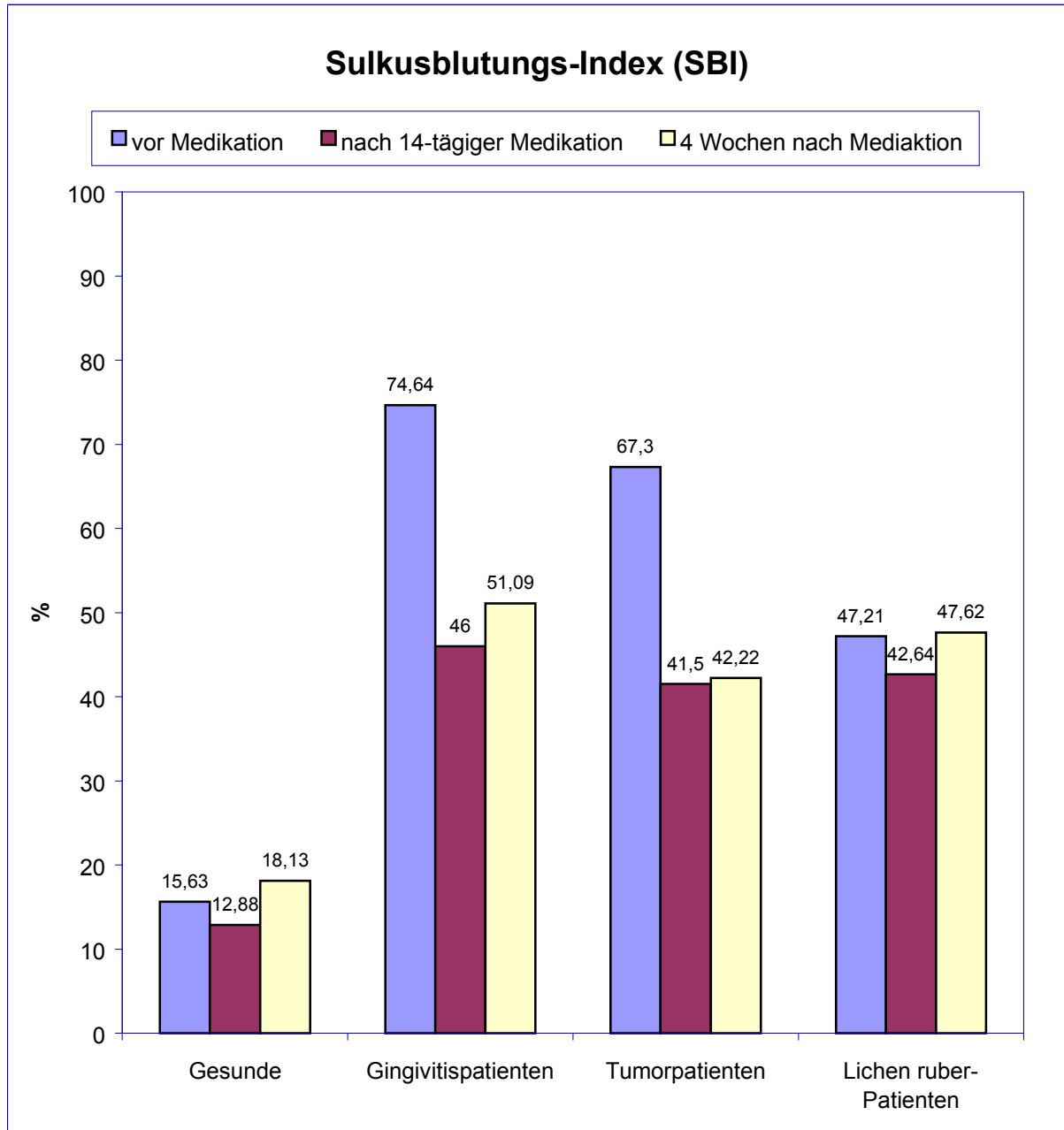


Abbildung 4 enthält die Werte aller Gruppen im Untersuchungszeitraum. Die Ausgangswerte der Gingivitis-, Tumor- und Lichen ruber-Patienten lagen im Vergleich zu denen der Gesunden signifikant höher.

In der Gruppe der Gingivitispatienten konnte zu Beginn eine signifikant höhere Sulkusblutung gegenüber den Lichen ruber-Patienten ermittelt werden (Tabelle 7).

SBI	Gingivitispatienten	Tumorpatienten	Lichen ruber-Patienten
Gesunde	*	*	*
Gingivitispatienten			*
Tumorpatienten			
Lichen ruber-Patienten			

Tab. 7: Statistische Auswertung, Ausgangswerte Sulkus-Blutungs-Index (SBI);

* = $\alpha < 0,05$

Die Entwicklung der Durchschnittswerte des Sulkus-Blutungs-Index von Zeitpunkt A nach B ergab eine Abnahme der Blutungsneigung der Gingiva in allen Gruppen (Abbildung 4). Die Reduktion war in der Gruppe der Gesunden gering und bei den Gingivitis- und Tumorpatienten deutlich ausgeprägt.

In der Gruppe der Gingivitispatienten sank der Ausgangswert (Zeitpunkt A) zum Zeitpunkt B von 74,6% auf 46% und bei den Tumorpatienten von 67,3% auf 41,5%. Diese Veränderungen waren signifikant (Tabelle 8). Auch 4 Wochen nach Anwendung des Gels konnte in diesen Patientengruppen eine im Vergleich zum Ausgangswert signifikante Reduktion des Sulkus-Blutungs-Index ermittelt werden.

Nach Absetzen des Produktes wurde wieder eine Zunahme der Blutung im gingivalen Sulkus beobachtet. Die Werte erreichten jedoch in allen Gruppen nicht das Ausgangsniveau.

Bei den Lichen ruber-Patienten sank der Blutungswert von 47,2% auf 42,6% von Zeitpunkt A nach B, um nach Medikation (Zeitpunkt C) auf das Ausgangsniveau zurückzukehren.

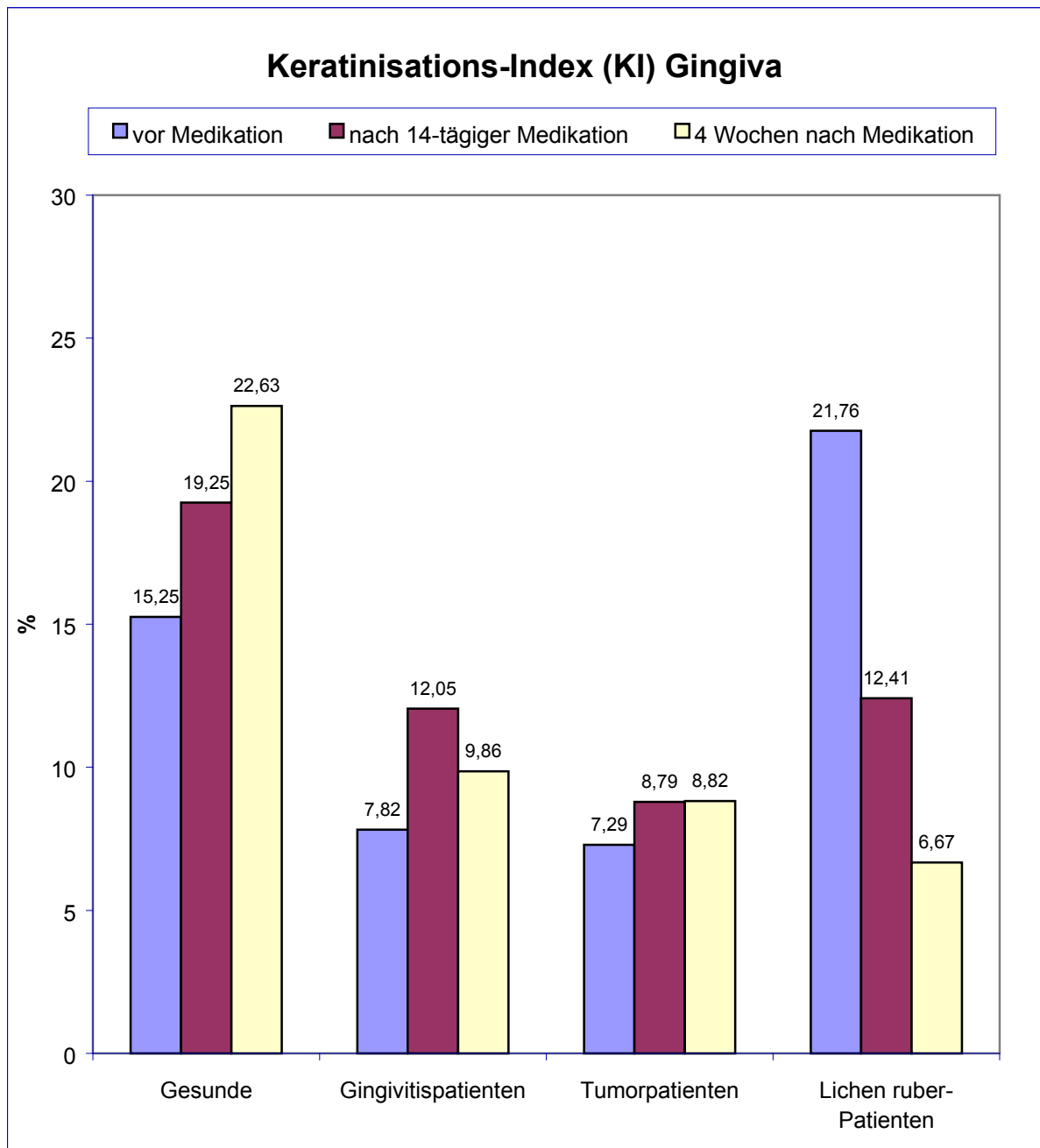
SBI	vor Medikation			nach 14tägiger Medikation			4 Wochen nach Medikation		
	x	s	A-B	x	s	B-C	x	s	A-C
Gesunde	15,63	5,73		12,88	9,05		18,13	4,12	
Gingivitis Patienten	74,64	15,51	*	46,00	8,87		51,09	15,57	*
Tumor Patienten	67,30	26,82	*	41,50	15,99		42,22	18,74	*
Lichen ruber Patienten	47,21	40,99		42,64	30,69		47,62	34,93	

Tab. 8: Statistische Auswertung - Sulkus-Blutungs-Index (SBI); * = $\alpha < 0,05$

6.3 Exfoliativ-zytologische Untersuchung

Keratinisations-Index (KI) der Gingiva

Abb. 5: Keratinisationsindex (KI) der Gingiva bei Gesunden, Gingivitis-, Tumor- und Lichen ruber-Patienten



Die Ausgangswerte, d.h. die Werte vor Applikation von Gengigel® Prof, waren in den vier Probandengruppen unterschiedlich hoch. Die Gruppe der Gingivitis- (7,8%) und Tumorpatienten (7,3%) wiesen im Vergleich zu den Gesunden (15,3%) einen signifikant niedrigeren Index auf. Der Keratinisationsgrad der Lichen ruber-Patienten (21,8%) war dagegen deutlich erhöht und verglichen mit den Werten der Gingivitis- und Tumorpatienten signifikant höher (Tabelle 9).

KI-Gingiva	Gingivitispatienten	Tumorpatienten	Lichen ruber-Patienten
Gesunde	*	*	
Gingivitispatienten			*
Tumorpatienten			*
Lichen ruber-Patienten			

Tab. 9: Statistische Auswertung, Ausgangswerte Keratinisationsindex (KI) Gingiva;

* = $\alpha < 0,05$

Zum Zeitpunkt B kam es, bis auf die Werte bei den Lichen ruber-Patienten, zu einem nicht signifikanten Anstieg ($\alpha < 0.05$) des Keratinisations-Index (Tabelle 10). Bei den Lichen ruber-Patienten konnte eine Verminderung der Keratinisation von 21,8% auf 12,4% nachgewiesen werden (Abbildung 5). Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied.

Die Anzahl der kernlosen Hornschollen bei den Gesunden stieg von Zeitpunkt A (15,3%) nach B (19,3%) und C (22,6%) durchweg an.

Die Gruppe der Gingivitispatienten zeigte von Zeitpunkt A nach C kaum eine Änderung in der Keratinisation. Der Anfangswert stieg von 7,8% nur leicht auf 9,9% an. Der Keratinisations-Index der Tumorpatienten verhielt sich von Zeitpunkt A (7,3%) nach C (8,8%) ähnlich.

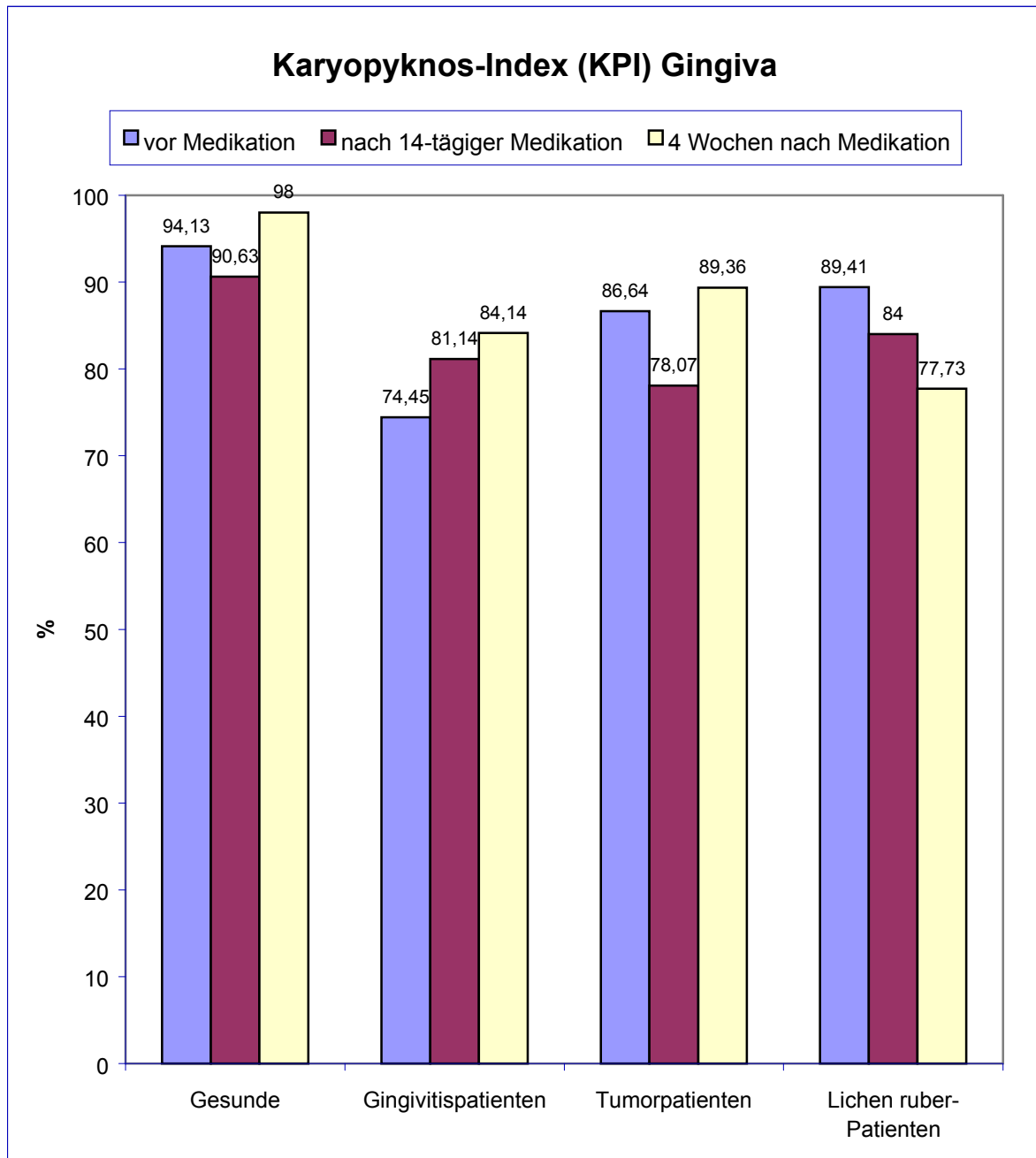
Eine signifikante Änderung konnte beim Vergleich von Zeitpunkt A nach B und C der Patientengruppe Lichen ruber belegt werden. Hier nahm der Verhornungsgrad von 21,8% zu Zeitpunkt A auf 6,7% zu Zeitpunkt C ab.

KI Gingiva	vor Medikation			nach 14tägiger Medikation			4 Wochen nach Medikation		
	x	s		x	s		x	s	
Gesunde	15,25	10,04		19,25	18,40		22,63	22,82	
Gingivitis Patienten	7,82	6,89		12,05	14,28		9,86	12,58	
Tumor Patienten	7,29	9,70		8,79	8,15		8,82	14,66	
Lichen ruber Patienten	21,76	24,02	*	12,41	14,42		6,67	7,76	*

Tab. 10: Statistische Auswertung Keratinisationsindex (KI) Gingiva; * = $\alpha < 0,05$

Karyopyknose-Index (KPI) der Gingiva

Abb. 6: Karyopyknose-Index (KPI) der Gingiva bei Gesunden, Gingivitis-, Tumor- und Lichen ruber-Patienten



Der Anteil an pyknotischen Superfizialzellen und kernlosen Hornschollen beschreibt den Karyopyknose-Index, für welchen sich in den einzelnen Gruppen deutliche Unterschiede ergaben.

Gesunde und Patienten mit Lichen ruber zeigten mit 94,1% und 89,4% die höchsten Werte. Die Anteile an Basal-, Parabasal- und Intermediärzellen, d.h. der Zellen aus tieferen Schichten, präsentierten sich besonders ausgeprägt in den Gruppen Gingivitis (25,6%) und Tumor (13,4%). Bei den Gingivitispatienten ist der Unterschied zu den Gesunden signifikant (Tabelle 11).

KPI-Gingiva	Gingivitispatienten	Tumorpatienten	Lichen ruber-Patienten
Gesunde	*		
Gingivitispatienten			
Tumorpatienten			
Lichen ruber-Patienten			

Tab. 11: Statistische Auswertung, Ausgangswerte Karyopyknoseindex (KPI) Gingiva;

* = $\alpha < 0,05$

Im Vergleich der Zeitpunkte A nach B fielen die Indizes in der Gruppe der Gesunden geringfügig von 94,1% auf 90,6%, in der Gruppe der Tumorpatienten von 86,6% auf 78,1% und der Gruppe der Lichen ruber-Patienten von 89,4% auf 84% (Abbildung 6). Bei den Lichen ruber-Patienten war der Unterschied signifikant (Tabelle 12).

Eine Zunahme der pyknotischen Superfizialzellen und kernlosen Hornschollen ließ sich in der Patientengruppe Gingivitis beobachten, in der sich der Karyopyknose-Index von 74,5% (Zeitpunkt A) auf 81,1% (B) und 84,1% erhöhte.

Am Ende der Untersuchung (Zeitpunkt C) wurden, verglichen mit den Ausgangswerten (Zeitpunkt A), in den Gruppen der Gesunden, der Gingivitis- und Tumorpatienten höhere Werte verzeichnet. Nur in der Gruppe der Lichen ruber-Patienten konnte ein geringerer Anteil an Superfizialzellen und kernlosen Hornschollen gefunden werden. Dieser Rückgang wurde als signifikant ermittelt.

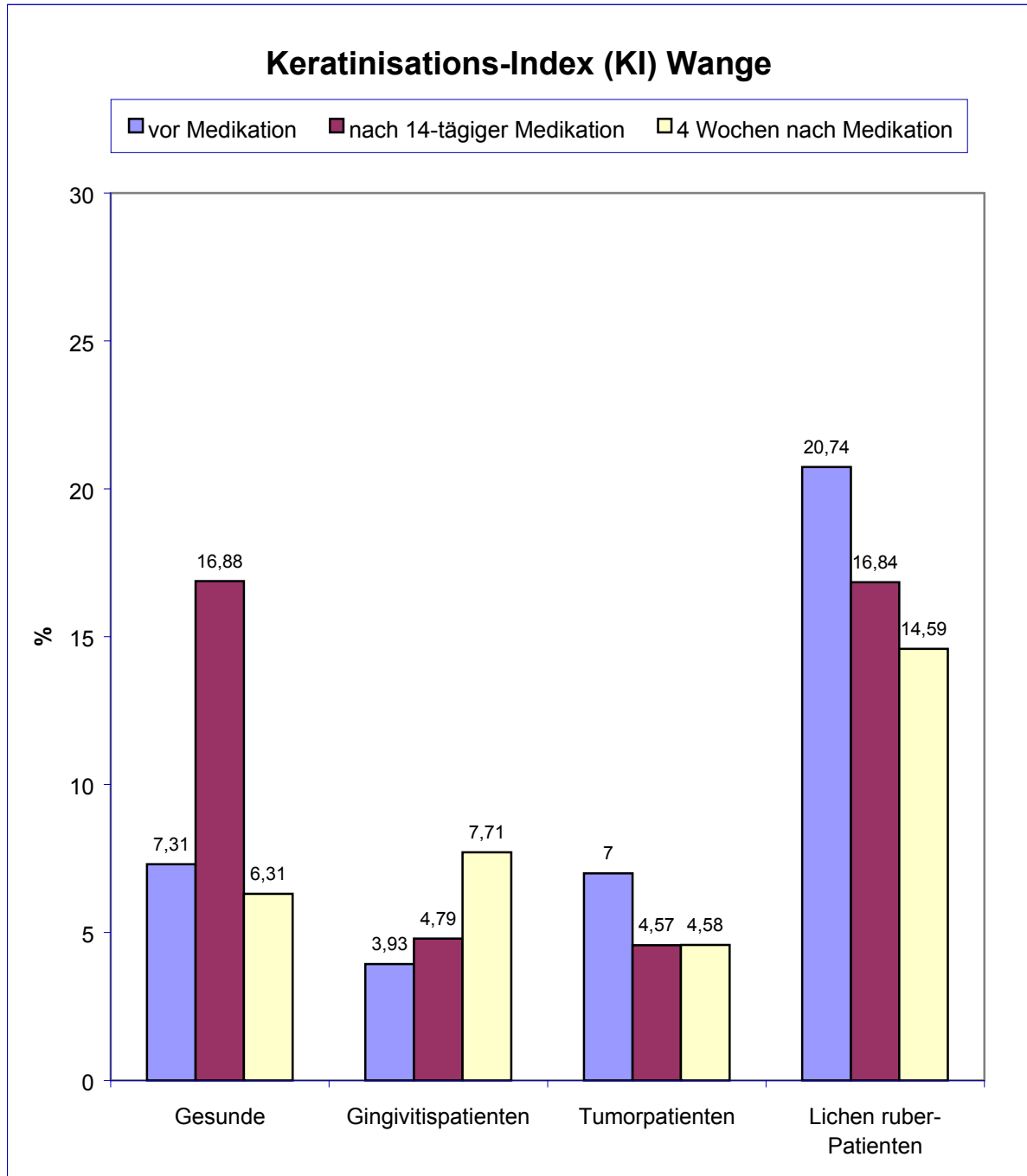
Der Karyopyknose-Index betrug zum Zeitpunkt C in der Gruppe Gesund 98%, in der Gruppe Gingivitis 84,1%, in der Gruppe Tumor 89,4% und in der Gruppe Lichen ruber 77,7%. Die Veränderung der Patienten mit Gingivitis wurde dabei als statistisch signifikant bestätigt.

KPI Gingiva	vor Medikation			nach 14tägiger Medikation			4 Wochen nach Medikation		
	x	s	A-B	x	s	B-C	x	s	A-C
Gesunde	94,13	15,82		90,63	22,75		98,00	3,74	
Gingivitis Patienten	74,45	25,19		81,14	26,08		84,14	12,99	*
Tumor Patienten	86,64	14,21		78,07	22,03		89,36	10,74	
Lichen ruber Patienten	89,41	25,61	*	84,00	26,97		77,73	28,21	*

Tab. 12: Statistische Auswertung - Karyopyknose-Index (KPI) Gingiva; * = $\alpha < 0,05$

Keratinisations-Index (KI) der Wange

Abb. 7: Keratinisations-Index (KI) der Wange bei Gesunden, Gingivitis-, Tumor- und Lichen ruber-Patienten



Zu Beginn lag der Keratinisations-Index bei den Gingivitispatienten mit 3,9% niedriger als bei den anderen Gruppen. Die Gruppen der Gesunden und der Tumorpapienten zeigten mit 7,3% und 7% ähnliche Werte. Ein auffällig hoher Wert

wurde bei den Lichen ruber- Patienten mit 20,7% gefunden. Dieser ist gegenüber den anderen Gruppen signifikant höher (Tabelle 13).

KI-Wange	Gingivitispatienten	Tumorphatienten	Lichen ruber-Patienten
Gesunde			*
Gingivitispatienten			*
Tumorphatienten			*
Lichen ruber-Patienten			

Tab.: 13: Statistische Auswertung, Ausgangswerte Keratinisationsindex (KI) Wange;

* = $\alpha < 0,05$

Beim zweiten Untersuchungszeitpunkt kam es zu einem deutlichen Anstieg des KI bei den Gesunden auf 16,9%, nach der Anwendung des Gels fiel der Index auf das Niveau des Ausgangszustandes zurück.

In der Gruppe der Gingivitispatienten stieg der Ausgangswert zum Zeitpunkt B auf 4,8% (Abbildung 7).

Tumorphatienten zeigten einen geringen Abfall von 7% auf 4,6%. Die Werte der Lichen ruber-Patienten beschrieben über die Untersuchungen einen kontinuierlichen Abfall des Index von 20,7% (Zeitpunkt A) auf 16,8% (Zeitpunkt B) und schließlich 14,6% (Zeitpunkt C) (Tabelle 14).

Der Keratinisations-Index der Gesunden an der Wange lag zu Zeitpunkt A bei 7,3%.

Der Anteil der Hornschollen bei Gingivitispatienten stieg, bis er zum Zeitpunkt C 7,7% betrug. Dieser Wert liegt in Höhe des Ausgangswertes der Gesunden. In der Gruppe der Tumorphatienten änderte sich der KI von Zeitpunkt B nach C nicht.

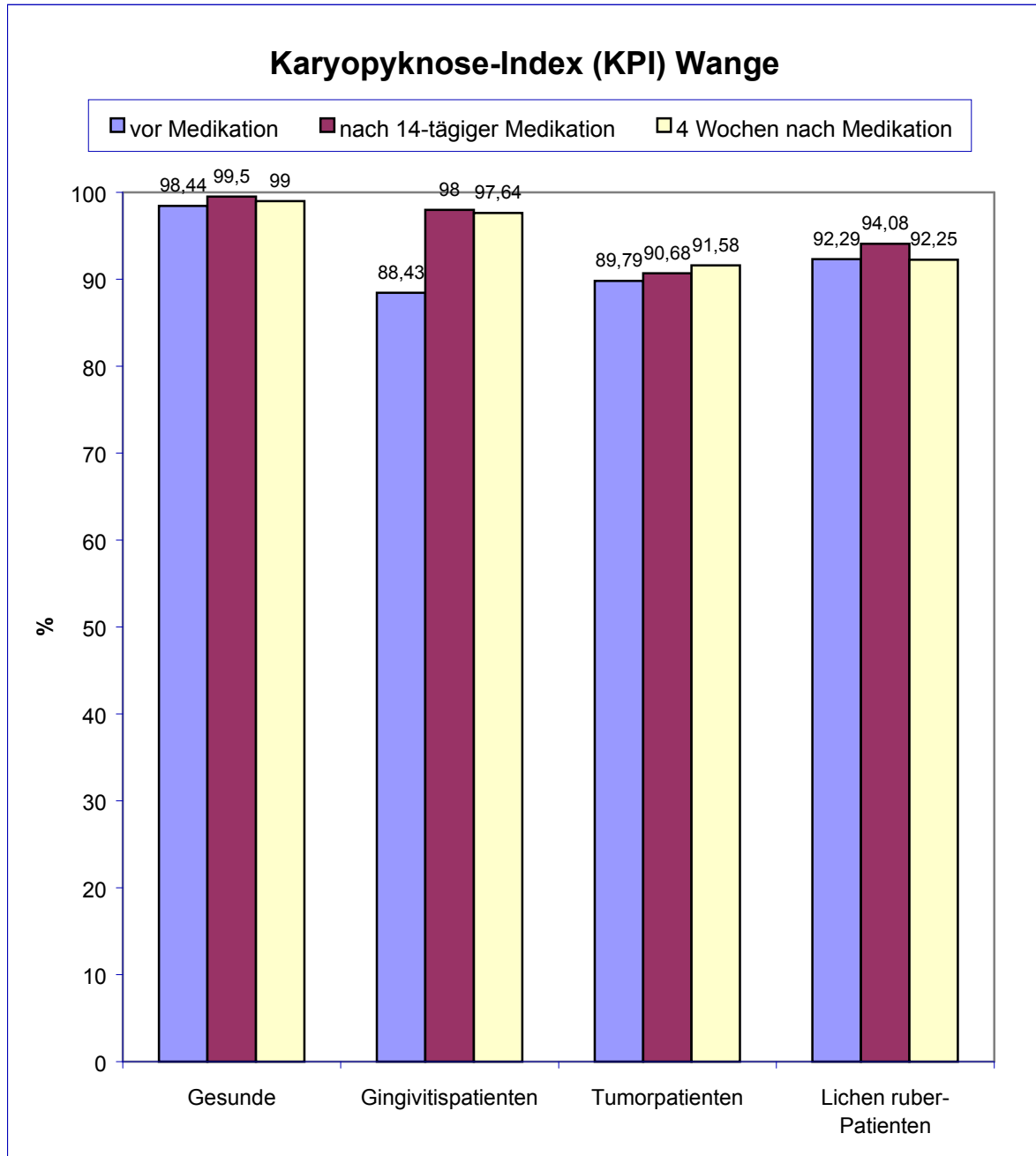
Bei den Lichen ruber-Patienten konnte von Zeitpunkt A vor Medikation zu Zeitpunkt B nach 14-tägiger Medikation und zu Zeitpunkt C vier Wochen nach Therapieende eine stetige Verringerung des Verhornungsgrades an der Wange verzeichnet werden.

KI Wange	vor Medikation			nach 14tägiger Medikation			4 Wochen nach Medikation		
	x	s	A-B	x	s	B-C	x	s	A-C
Gesunde	7,31	3,87		16,88	15,99		6,31	4,26	
Gingivitis Patienten	3,93	4,22		4,79	3,63		7,71	7,43	
Tumor Patienten	7,00	7,44		4,57	3,88		4,58	3,20	
Lichen ruber Patienten	20,74	21,21		16,84	19,09		14,59	6,87	

Tab. 14: Statistische Auswertung - Keratinisationsindex (KI) Wange; * = $\alpha < 0,05$

Karyopyknose-Index (KPI) der Wange

Abb. 8: Karyopyknose-Index (KPI) der Wange bei Gesunden, Gingivitis-, Tumor- und Lichen ruber-Patienten



Der Karyopyknose-Index KPI zeigte im Ausgangsbefund in den einzelnen Gruppen differente Werte. Im Vergleich zu den untersuchten gesunden Probanden mit 98,4% wiesen die Gingivitis- und Tumorpatienten signifikant niedrigere Werte (88,4 bzw.

89,8%) auf (Tabelle 15). Der Karyopyknose-Index in der Gruppe der Lichen ruber-Patienten lag mit 92,3% knapp unter dem Wert der Gesunden.

KPI-Wange	Gingivitispatienten	Tumorph Patienten	Lichen ruber-Patienten
Gesunde	*	*	
Gingivitispatienten			
Tumorph Patienten			
Lichen ruber-Patienten			

Tab. 15: Statistische Auswertung, Ausgangswerte Karyopyknoseindex (KPI) Wange;

* = $\alpha < 0,05$

Betrachtet man die Ergebnisse zum zweiten Untersuchungszeitpunkt nach 14tägiger Medikation, so zeigten sich in allen Gruppen steigende Werte (Abbildung 8). Die Gruppe der Gesunden erreichte 99,5%, bei den Gingivitispatienten stieg der Index auf 98%. Eine signifikante Veränderung wurde bei den Untersuchten mit Gingivitis belegt (Tabelle 16). In den Gruppen der Tumorph Patienten und Lichen ruber-Patienten konnte eine kleine Steigerung des KPI auf 90,7% und 94,1% festgestellt werden.

Zum Zeitpunkt C blieben die zum Zeitpunkt B erzielten Ergebnisse in den Gruppen der Gesunden (99%), der Gingivitispatienten (97,6%) und der Tumorph Patienten (91,6%) stabil. Der Wert der Lichen ruber-Patienten (92,3%) näherte sich wieder dem Ausgangswert.

Insgesamt zeigte sich in den Gruppen der Tumorph Patienten und der Lichen ruber-Patienten über die drei Untersuchungstermine hinweg kaum eine Veränderung des Karyopyknose-Index, wohingegen bei den Gesunden und den Gingivitispatienten ein deutlicher Anstieg zum Zeitpunkt B auffiel, der sich in der Folge stabil zeigte.

KPI Wange	vor Medikation			nach 14tägiger Medikation			4 Wochen nach Medikation		
	x	s	A-B	x	s	B-C	x	s	A-C
Gesunde	98,44	2,54		99,50	0,71		99,00	1,44	
Gingivitis Patienten	88,43	9,40	*	98,00	2,40		97,64	2,98	
Tumor Patienten	89,79	8,17		90,68	8,94		91,58	6,58	
Lichen ruber Patienten	92,29	10,15		94,08	8,02		92,25	9,13	

Tab. 16: Statistische Auswertung - Karyopyknose-Index (KPI) Wange; * = $\alpha < 0,05$

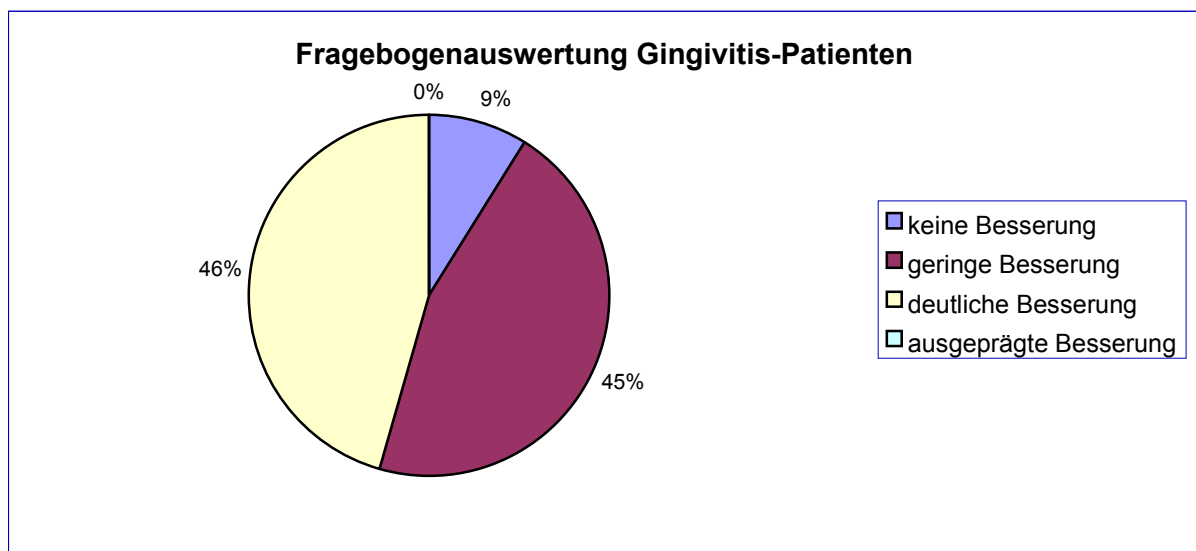
6.4 Subjektive Einschätzung mittels Fragebogen

Die Patienten konnten unter den Angaben keine, geringe, deutliche und ausgeprägte Besserung entscheiden. Des weiteren sollten Angaben über den Zeitpunkt und die Art von Veränderung gemacht werden.

Gingivitispatienten (n=11):

Die Beschwerden bzw. Probleme dieser Patientengruppe bestanden aus Zahnfleischblutungen, Schmerzen bei mechanischer Reizung (Zahnbürste) des Zahnfleisches und Brennen der entzündeten Areale bei Kontakt mit säure- oder alkoholhaltigen Nahrungsmitteln.

Abb. 9: Fragebogenauswertung der Gingivitis-Patienten



Die an Gingivitis erkrankten Probanden gaben jeweils zu fast 50% eine geringe (45,5%) und eine deutliche (45,5%) Besserung an (Abbildung 9). Nur 9% konnten gar keine Veränderung feststellen. Von einer ausgeprägte Linderung wurde nicht berichtet.

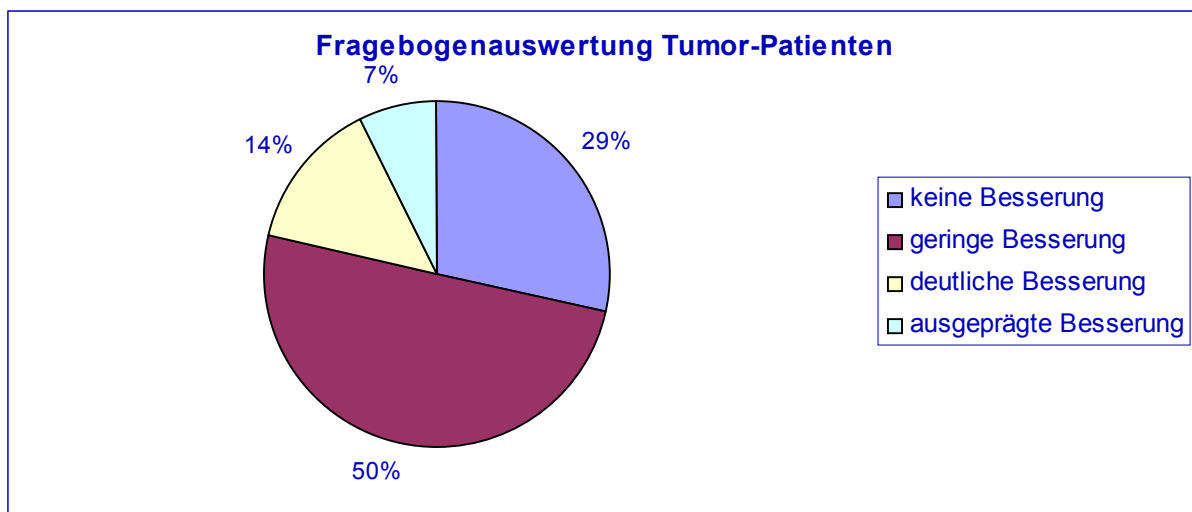
Die Besserung der angegebenen Beschwerden trat nach ein- oder zweiwöchiger Anwendung auf.

Allein das Auftragen des Gels und die damit verbundene Schutzwirkung brachte nach Angaben der Patienten mit stark schmerzenden Formen eine erhebliche Linderung.

Tumorpatienten (n=14):

Das Hauptproblem der strahlenbehandelten Tumorpatienten war die verminderte oder fehlende Speichelsekretion, weshalb Schwierigkeiten beim Sprechen, Schlucken und der Nahrungsaufnahme entstanden. Häufig wurde auch das Brennen der Schleimhäute bei Genuss von säurehaltigen und alkoholhaltigen Speisen und Getränken genannt. Gengigel® Prof konnten sich einige Patienten als Ersatz für fehlenden Speichel vorstellen. Vor allem in den Ruhephasen der Patienten (Nachtruhe), in denen das Präparat für längere Zeit auf der Schleimhaut haften konnte, stellte sich ein positives Gefühl ein. Die Patienten mit Problemen beim Verzehr säurehaltigen bzw. alkoholhaltiger Produkte sprachen durchweg von einer Besserung. Das Brennen wurde bereits durch das Auftragen des Gels gelindert und führte bei einigen Probanden nach mehreren Anwendungen zum Abklingen dieser Beschwerden.

Abb. 10: Fragebogenauswertung Tumor-Patienten

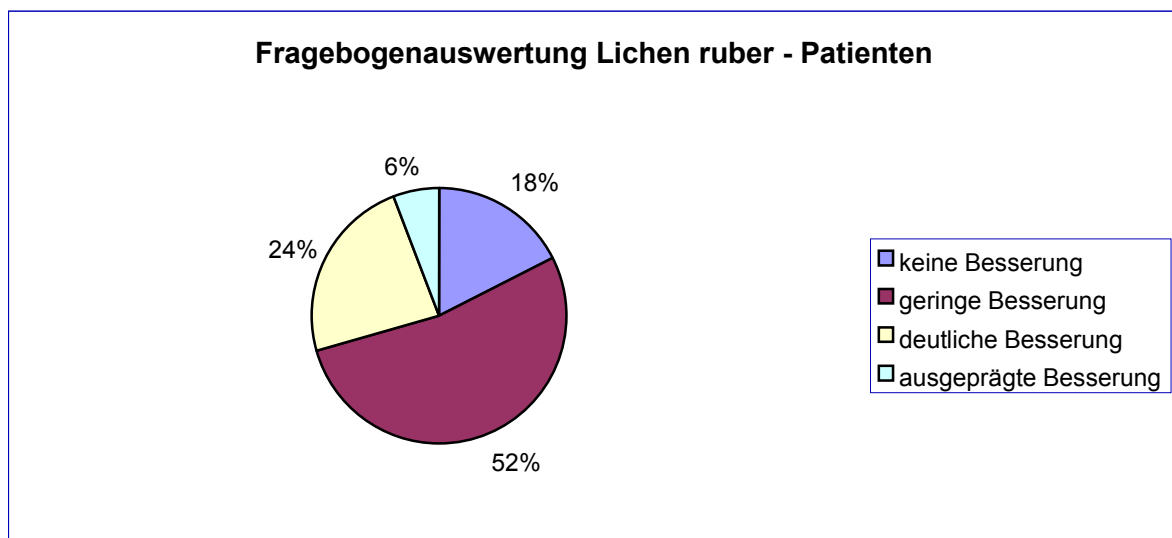


Nur 28,8% der Tumorpatienten gaben keine Besserung der Beschwerden an. Die Hälfte der Probanden empfand eine gering positive Veränderung ihrer Beschwerden (Abbildung 10). Eine deutliche Besserung stellten 14,3% fest und von einer ausgeprägten positiven Beschwerdebesserung sprachen 7,1% der Teilnehmer.

Lichen ruber-Patienten (n=17):

Die an Lichen ruber erkrankten Patienten klagten häufig während der Aufnahme bestimmter Nahrung (säurehaltige Produkte, Alkohol) und Getränke über ein „Brennen“ der erkrankten Gebiete. Im Einzelfall führte dies zu einer starken Verminderung der Lebensqualität. Diese Symptomatik wurde in vielen Fällen deutlich positiv beeinflusst. Die Besserung trat häufig ca. eine Woche nach Anwendung ein.

Abb.11: Fragebogenauswertung Lichen ruber-Patienten



In der Gruppe gaben weniger als ein fünftel der Probanden keine Besserung an (17,6%) (Abbildung 11). Über die Hälfte (53%) konnte von einer geringen Besserung sprechen. Eine deutliche Veränderung der Beschwerden zum Positiven vermerkten 23,5% der Probanden und 5,9% berichteten von einer ausgeprägten Besserung.

7. Diskussion

7.1 Klinische Veränderungen

Die Erfassung klinischer Veränderung ist subjektiv geprägt, aber zusammen mit der Einschätzung des Patienten aussagekräftig. In der Literatur finden sich keine Angaben über eine sichere Objektivierbarkeit der klinischen Beurteilung.

In der Gruppe der Gesunden konnten keine Veränderungen gefunden werden.

Bei den Gingivitispatienten zeigte sich nach der 14tägigen Gengigelapplikation bei 81,8% der Patienten eine Verbesserung des Befundes der erkrankten Gingiva hinsichtlich Rötung und Schwellung.

Vier Wochen nach Therapieende konnte bei 36,4% nochmals ein verbesserter und bei 27,3% ein gleichbleibender Befund im Vergleich zum Zeitpunkt B beobachtet werden. Bei 36,4% war eine Verschlechterung zwischen 2. und 3. Untersuchung sichtbar.

Bei den Tumorpatienten trat nach Anwendung des Präparates bei 78,6% eine positive Veränderung ein, die sich an der entzündlich veränderten Wangenschleimhaut und der Gingiva erkennen ließ. Bei 15,4% war eine Besserung der Verhältnisse zum Zeitpunkt C gegenüber Zeitpunkt B erkennbar, bei 46,2% der Patienten trat keine Veränderung ein.

Die typische Hyperkeratose (Wickham Striae) der Lichen ruber-Patienten sowie die begleitende Entzündung reduzierten sich vom Zeitpunkt A vor Medikation zum Zeitpunkt B nach Medikation bei 58,8% der Untersuchten, bei 41,2% blieben die Erscheinungen unverändert. Vom Zeitpunkt B zum Zeitpunkt C, 4 Wochen nach Anwendung, konnte weiterhin bei 50% eine Verbesserung festgestellt werden. Bei nur 6,3% trat eine Verschlechterung zwischen 2. und 3. Untersuchung auf.

Interessant ist die besonders positive Wirkung auf das Krankheitsbild Gingivitis. Eine Verbesserung bei weit mehr als dreiviertel der Probanden ist ein Beleg für die

positive Wirkung von Hyaluronsäure auf entzündliche Läsionen der Mundschleimhaut. Die durch Plaque induzierte Gingivitis ist letztendlich am besten durch die Reduktion des auslösenden Faktors, der Plaque zu bekämpfen. Allerdings konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass durch eine Zufuhr von exogener Hyaluronsäure eine Verminderung der Entzündungsparameter erzielt werden konnte. Das bedeutet, dass sich die beschriebenen antiinflammatorischen und antiödematösen Eigenschaften, verbunden mit bakteriostatischem Effekt der Hyaluronsäure, die sich nach Aussagen von PIRNAZA et al. (1999) und MOSELEY et al. (2002) besonders auf den typischen parodontalen Markerkeim (*P. gingivalis*) beziehen, in dieser Studie auswirken. Die Ursache dafür ist möglicherweise in der Lokalisation der Bindungsregionen zu sehen. Diese befinden sich im keratinisierten gingivalen Gewebe in der mittleren Spinalzellschicht (TAMMI et al., 1990). Das typische oberflächliche Zellbild einer Gingivitis wird von einem vermehrten Auftreten der Intermediär- und Parabasalzellen geprägt (LANGE, 1973), was bedeutet, dass die oberen Zellschichten (Stratum corneum, Stratum granulosum) zerstört sind und die spinalen Zellschichten an die Oberfläche getreten sind. Hier liegt der Ansatzpunkt der Hyaluronsäure als Regulator für verschiedene strukturstabilisierende und proliferative Komponenten. Dass die Hyaluronsäure ein notwendiger Bestandteil proliferativer Vorgänge im Gewebe ist, belegten schon BRECHT et al. (1986). Sie konnten zeigen, dass in der aktiven Teilungsphase der Zellen deutlich mehr Hyaluronsäure produziert wird und dass bei einem Mangel die Mitose in einem Stadium arretiert.

BARTOLD und PAGE (1986) lassen mit ihrer Veröffentlichung zum Abbau von Proteoglykanen unter dem Bestehen von chronischen Entzündungen ebenso den Nutzen von exogen applizierter Hyaluronsäure erkennen.

Die Mutmaßung, dass die Verbesserung durch eine ungewollte, studienbedingte erhöhte Sensibilisierung der Probanden auf ihre häusliche Mundhygiene erreicht wurde, kann weitgehend ausgeschlossen werden. Die Probanden erhielten keinerlei Hinweise zur Mundhygiene.

Ein ebenso positives Bild zeigten die Probanden der Tumorgruppe, die aufgrund der verminderten oder fehlenden Speichelsekretion und behandlungsbedürftiger Schleimhaut nach Strahlenbehandlung Symptome der Entzündung aufwiesen.

Besonders bedeutsam für diese Patienten ist nach therapeutischer Radiatio der Einfluss von Hyaluronsäure auf die Proliferationsvorgänge. Es gehen besonders Zellen der teilungsfreudigen Schichten, also der Basal- und Parabasalschicht zugrunde (STOKMAN et al., 2002). Besonders stark zeigen sich diese Vorgänge an der Mukosa, da hier eine höhere Erneuerungsrate vorliegt. Die physiologische Zellumsatzrate und Zellreifung ist gestört und drückt sich in den ersten Wochen nach Bestrahlung durch eine Radiomukositis aus. Gerade in den teilungsintensiven Zellschichten des Epithels befinden sich die Bindungsregionen der Hyaluronsäure. Diese dient hier als ein Regulator für Migration und Zellteilungsmechanismen (TOOLE, 1990; THOMAS et al., 1992). Der Einfluss exogen applizierter Hyaluronsäure auf die Zellproliferation kann so der eingetretenen Gewebeschädigung entgegenwirken (VARMA und VARMA, 1983). Die natürliche Konzentrationserhöhung während der Wundheilung (LONGAKER et al., 1991) lässt ebenfalls einen erhöhten Bedarf an Hyaluronsäure, besonders bei entzündlichen Prozessen, erkennen.

Eine Regeneration des Gewebes kann in der beschriebenen deutlichen Besserung der Schleimhautbefunde gesehen werden. Diese Verbesserung gewinnt besonders deshalb an Bedeutung, da effektive Therapiemaßnahmen bei diesen Patienten nicht existieren.

Die Symptome der Patienten mit oralem Lichen ruber zeigten ihre stärkste Ausprägung im Bereich der bukkalen Mukosa, die sich hauptsächlich in Form einer Hyperkeratose mit den typischen Wickham-Striae und entzündlichen Veränderungen in diesen Regionen darstellte. Betrachtet man den Ort der Wirkung von exogen zugeführter Hyaluronsäure, so werden die Hauptbindungsregionen, die laut TAMMI et al. (1990) an der bukkalen Mukosa in den untersten Spinalzell- und Basalzellschichten liegen, in dem Zeitraum von vierzehn Tagen kaum erreicht. Dies würde den Prozentsatz von 41,2% erklären, in dem noch keine klinischen Veränderungen verzeichnet werden konnten. Allerdings wurden, verglichen mit der Gruppe Tumor (15,4%) und der Gruppe Gingivitis (36,4%), nach weiteren vier Wochen bei 50% der Untersuchten eine Verbesserung beobachtet, d.h. Reduktion der Hyperkeratose und der entzündlichen Komponenten. Der Rückgang der Verhornung kann durch die Aussage von DÜBE (1998) erklärt werden, der davon

ausgeht, dass die Hyaluronsäure an Rezeptoren der Zelloberfläche bindet und von dort wachstumshemmende Signale aussendet.

Schon eine partielle Reduktion der Verhornung bedeutet für Lichen ruber-Patienten eine deutliche Entlastung.

7.2 Klinische Indizes (API und SBI)

Approximalraum-Plaque-Index (API)

Der Approximalraum-Plaque-Index ist ein Index zur Beurteilung der Mundhygiene und wurde in dieser Studie zur Beurteilung der Wirkung von Gengigel® Prof auf die Plaqueakkumulation in den verschiedenen Untersuchungsgruppen eingesetzt. Die Probanden wurden angewiesen, die gewohnte Mundhygiene beizubehalten. Die ermittelten Indizes zum ersten Untersuchungszeitpunkt vor Anwendung des Gels zeigten bei allen Gruppen sehr hohe Werte. Der durchschnittliche Plaqueindex in der Gruppe der Gesunden entsprach mit 58,3% einer nur mäßigen Mundhygiene. In den anderen Gruppen lag der API bei Gingivitispatienten mit 82,2%, Tumorpatienten mit 86,4% und Lichen ruber - Patienten mit 87,8% sehr hoch. Diese Werte waren damit signifikant höher als die der Gesunden.

Vergleicht man diese Werte mit denen nach vierzehntägiger Applikation des Produktes, so kann in allen vier untersuchten Gruppen eine signifikante Verringerung ($\alpha < 0.05$) der Plaquemenge festgestellt werden.

Auch vier Wochen nach Absetzen des Präparates Gengigel® Prof (Zeitpunkt C) lag der API in allen Gruppen noch unter dem Niveau des Ausgangswertes. In den Gruppen der Gesunden, der Gingivitis- und Tumorpatienten wurde eine signifikante Reduktion der Plaquemenge ermittelt. Eine verbesserte Mundhygiene durch weniger Schmerzen kann als Ursache dieser Reduktion angenommen werden.

Der bereits beschriebene Rückgang der Schleimhautveränderung ermöglichte den Patienten offensichtlich eine bessere Mundhygiene, da diese während und nach der Gelapplikation mit geringerer Schmerzhaftigkeit verbunden war.

Inwieweit der von PIRNAZA et al. (1999) beschriebene bakteriostatische Effekt von Hyaluronsäure eine zusätzliche Rolle spielt, kann aus den Ergebnissen nicht abgeleitet werden.

Dieser Effekt wäre bei Patienten mit vermindertem Speichelfluss von großer Bedeutung. Hier begünstigt die verminderte Speichelproduktion die Plaqueakkumulation. Damit wird das Risiko für Karies sowie gingivale und mukosale Infektionen deutlich erhöht (ALMSTAHL und WIKSTRÖM, 1999).

BROWN et al. (1978) und MARKITZIU et al. (1992) zeigten, dass bei Patienten mit verminderter Speichelsekretion nach Radiatio der Kariesbefall rapide anstieg und sich vermehrt gingivale Rezessionen zeigten.

In der Studie von JENTSCH et al. (2003) konnte eine signifikant positive Veränderung des Approximalraum-Plaque-Index unter Hyaluronsäureanwendung sowohl in der Wirkstoffgruppe (Hyaluronsäure) als auch in der Placebogruppe ermittelt werden. Dieses Ergebnis wurde mit einer Linderung der Entzündung an der Gingiva und die mit dieser Studie verbundene, regelmäßige Mundhygiene in Verbindung gebracht. PISTORIUS et al. (2002) konnten dagegen in ihrem Patientengut unter der Anwendung von Hyaluronsäure keine signifikante Veränderung des API erkennen.

Da in der vorliegenden Untersuchung keine Hinweise zur Mundhygiene gegeben wurden, dürfte eine verbesserte Mundhygiene während der Studie eine unbedeutende Rolle spielen. Jedoch ist ein gewisser Effekt auf die Mundhygiene durch die Tatsache der Wiederbestellung der Patienten zum Kontrolltermin nicht ganz auszuschließen.

Sulkus-Blutungs-Index (SBI)

Der Sulkus-Blutungs-Index dient der Ermittlung des gingivalen Entzündungsgrades und der Veränderungen der Blutung im Verlauf der Studie mit dem Einfluss von exogen applizierter Hyaluronsäure auf die Gingiva.

Die Ausgangswerte der Patientengruppen wiesen eine signifikant höhere Sulkusblutung gegenüber den Gesunden auf. Das bedeutet, dass in allen Patientengruppen zu Beginn ein höherer Entzündungsgrad vorlag.

Die Entwicklung der Durchschnittswerte dieses Indizes von Zeitpunkt A nach B, d.h. vor und nach der Medikation, zeigte eine Abnahme der Blutungsneigung der Gingiva. In der Gruppe der Gesunden kam es zu keiner statistisch signifikanten Veränderung des bereits eingangs niedrigen SBI innerhalb des Untersuchungszeitraumes. Aber auch in dieser Gruppe konnte zunächst, nach zweiwöchiger Applikation, ein

geringfügig niedrigerer Sulkus-Blutungs-Index beobachtet werden, der 4 Wochen nach Abschluss der Medikation wieder anstieg.

Eine signifikante Verminderung der Werte wurde bei den Gingivitispatienten ermittelt, welche zu Beginn der Untersuchung eine sehr ausgeprägte Entzündung der Gingiva aufwiesen. Nach zweiwöchiger Anwendung von Hyaluronsäure war der SBI signifikant niedriger. Die durchschnittlichen Werte des SBI veränderten sich bei den Gingivitispatienten über die drei Untersuchungszeitpunkte von 74,6% zu 46% bzw. 51,1%. Zwischen Zeitpunkt A und C bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied.

Auch die Patienten der Tumorgruppe wiesen zu Beginn der Untersuchungen einen ausgeprägten durchschnittlichen SBI von 67,3% auf. Die ausgeprägten gingivalen Entzündungszeichen begründen sich durch die krankheitsbedingte Einschränkung der individuellen Hygienemaßnahmen. Diese wird besonders bestimmt durch den fehlenden Speichel und die somit eingeschränkte mechanische, thermische sowie chemische Schutzwirkung und die mit Mukositis verbundenen Schmerzsensationen. Nach Gengigelapplikation zum Zeitpunkt B sank der SBI signifikant auf 41,5%. Nach der Gelapplikation änderte sich der SBI nicht. Zwischen Ausgangswert (67,3%) und dem Wert nach Therapieende (42,2%) bestand ein signifikanter Unterschied.

In der Lichen ruber-Gruppe wurde im Untersuchungszeitraum eine geringe Beeinflussung des Blutungswertes beobachtet, wobei sich nach leichtem Sinken des Index von Zeitpunkt A (47,2%) zu Zeitpunkt B (42,6%) zum Zeitpunkt C wieder der Ausgangswert einstellte. Bei den Lichen ruber-Patienten war die vor Therapie ermittelte Sulkusblutung deutlich geringer ausgeprägt als bei den Gingivitis- und Tumorpatienten. Gingivitis ist bei Lichen ruber-Patienten das weniger dominierende Symptom. Somit ist eine geringere Reduktion naheliegend.

Aufgrund der positiven Ergebnisse besonders bei den Gingivitis- und Tumorpatienten kann von einer entzündungshemmenden, geweber regenerativen und heilungsfördernden Eigenschaft der Hyaluronsäure gesprochen werden. Die Wirkung des Gels auf die Schleimhautoberfläche führte offensichtlich in den Erkrankungsgruppen zu einer besseren Mundhygiene, was in den veränderten Plaquewerten zum Ausdruck kommt. Die bessere Mundhygiene wiederum dürfte die Ursache für die geringere Blutung sein.

Diesen positiven Einfluss eines hyaluronsäurehaltigen exogen applizierten Produktes konnten bereits mehrere Studien belegen. PAGNACCO et al. (1997) erzielten bereits eine signifikante Reduktion des Blutungsindex nach subgingivalem Scaling und Applikation von Gengigel im Vergleich zu einer Placebogruppe. Der Sulkus-Blutungs-Index in der Arbeit von PISTORIUS et al. (2002) sank von 72,9% auf durchschnittlich 22,5% signifikant innerhalb von 3-4 Tagen. XU (2002) konnte indes keine signifikanten Veränderungen des SBI während der Anwendung feststellen. Eine signifikante Besserung des Blutungsindex während einer Gingivitisbehandlung mit Hyaluronsäure konnten JENTSCH et al. (2003) beobachten. Dabei kam es am siebten Tag zu einer signifikanten Abnahme der Papillen-Blutung. Dieses Ergebnis wurde in der Wirkstoffgruppe und in der Placebogruppe ermittelt, d.h. es ist in dieser Studie keine eindeutige Zuordnung der Reduktion des SBI zur Applikation von Gengigel möglich.

7.3 Exfoliativ-zytologische Ergebnisse

Die exfoliativ-zytologische Untersuchung diente der Erkennung von Zellbildveränderungen an der Mundschleimhaut innerhalb des Untersuchungszeitraumes. Zur Bewertung des Zellbildes wurden der Keratinisations-Index (KI) und der Karyopyknose-Index (KPI) ermittelt. Diese Indizes geben sowohl Auskunft über den Verhornungsgrad als auch über qualitative und quantitative Zellbildveränderungen. Der Keratinisations-Index kann als Indikator für Zellbildveränderungen des Mundschleimhautepithels als schnell und empfindlich auf Veränderungen reagierender Index eingesetzt werden. Der Karyopyknose-Index umfasst eine größere Zellzahl als der Keratinisations-Index und ist somit der aussagekräftigere Index (KLINGER et al., 1979). Diese Indizes sind häufig angewandte, anerkannte wissenschaftliche Parameter.

Keratinisations- und Karyopyknose-Index vor Anwendung von Gengigel® Prof:

Keratinisations-Index (KI)

In dieser Studie wurde in der Gruppe der Gesunden vor Anwendung von Gengigel® Prof an der Gingiva ein mittlerer Keratinisations-Index von 15,3% ermittelt. Ähnliche Werte erzielten ZELLNER und KLINGER (1982) mit 17,4% und EHRKE und BECKER (1978) mit 26,2% ST2-Zellen. Aktuelle Literatur zur zytologischen Problematik ist kaum vorhanden. Die Untersuchungen von LOHE aus dem Jahr 2003 ergaben bei Frauen ohne Hormonsubstitution einen Keratinisations-Index von 18,2%. Dieser Wert entspricht etwa dem der vorliegenden Studie. LANGE (1972) zählte 52% ST2-Zellen. Ähnliche Werte ermittelten GÖTSCH (1980) und LEPSIEN (1998). Die Studien von ZIMMERMANN and ZIMMERMANN (1965) und AURER-KOŽELJ (1967) gingen auf unterschiedliche Altersgruppen ein. Hier wurde deutlich, dass mit fortschreitendem Alter eine Abnahme der Keratinisation stattfindet. Das durchschnittliche Alter der gesunden Probanden der Studie lag bei 43,4 Jahren, was die Ursache für die vergleichbar niedrigeren Werte sein dürfte.

Diese Beziehung zwischen Alter und Keratinisationsgrad wurde von vielen Autoren publiziert. STONE (1953) und TROTT (1957) berichteten ebenfalls von einer verminderten Keratinisation mit zunehmendem Alter, MONTGOMERY (1951) und WENTZ (1952) sprachen von einer gleichbleibenden, JACOBS (1959) hingegen ging von einer gesteigerten Keratinisation mit zunehmendem Alter aus.

Des weiteren ist zur Beurteilung der Ergebnisse der Ort der Abstrichnahme von Bedeutung. KLEBER (1978) fand im Frontzahnbereich eine Verminderung der Keratinisation, was er mit einer erhöhten mechanischen Abschilferung erklärte.

Der Keratinisations-Index der Wange betrug in dieser Studie bei klinisch gesunder Mundschleimhaut im Mittel 7,3%. ZIMMERMANN and ZIMMERMANN (1965) und DIERKES (2002) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Einen deutlich geringeren Verhornungsgrad gaben EHRKE und BECKER (1978) mit 0,4% an.

Eine Erkrankung der Mundschleimhaut spiegelt sich in einer Veränderung des Zellbildes wieder. Bei einer entzündlichen Veränderung kommt es zur Linksverschiebung im Zellbild. Die Zahl der Hornschollen sinkt (LANGE, 1973). Diese

Abnahme der Verhornung beobachteten auch AURER-KOŽELJ (1967), AUSTERMANN und WANNENMACHER (1971) und EHRKE und BECKER (1978) in ihren Studien.

Der durchschnittliche Keratinisations-Index bei den Probanden mit Gingivitis lag in dieser Studie an der Gingiva bei 7,8% und an der Wange bei 3,9%. Verglichen mit den Werten der Gesunden, die an der Gingiva bei 15,3% und an der Wange bei 7,3% lagen, ist die Verhornung deutlich geringer. An der Gingiva ist der Unterschied signifikant.

Dies zeigt eine Übereinstimmung mit den Aussagen der oben aufgeführten Autoren.

Die Tumorpatienten wiesen, ähnlich den Gingivitispatienten, im Mittel einen Keratinisations-Index von 7,3% an der Gingiva auf. Dies bestätigt die häufig begleitende Gingivitis. Der KI der Gesunden ist signifikant höher.

Der Keratinisations-Index der Wange war dem der Gesunden vergleichbar und betrug 7%. Es bestand aber eine starke Rötung, Schwellung und eine Veränderung der Oberflächenbeschaffenheit. Der aussagekräftigere Karyopyknose-Index bestätigt dieses klinische Bild. Somit findet man bei den Tumorpatienten im Vergleich zu den Gingivitispatienten eine erhöhte Verhornung bei vorhandener Entzündung. Als Ursache kann eine erhöhte mechanische Belastung als Folge fehlender Speichelsekretion angenommen werden.

Die an Lichen ruber erkrankten Patienten wiesen sowohl an der Gingiva mit 21,7% deutlich als auch an den Wangen mit 20,7% signifikant erhöhte Ausgangswerte der Keratinisation im Vergleich zu den Gesunden (Gingiva:15,3%, Wange:7,3%) auf. Ein erhöhter Keratinisationsgrad ist Zeichen einer Hyperkeratose (LANGE und LANGE, 1964; KELLNER et al., 1975), was als typisches Merkmal des oralen Lichen ruber gilt (SCULLY & EL-KOM, 1985; LOITZ & O'LEARY, 1986; VINCENT et al,1990). Bei einem weiteren Vergleich der Keratinisation dieser Gruppe mit der der Gingivitis- und Tumorpatienten wurde ebenfalls sowohl an der Gingiva als auch an den Wangen eine signifikant höhere Keratinisation ermittelt. Das bestätigt die klinisch gestellte Diagnose des oralen Lichen ruber planus.

Karyopyknose-Index (KPI)

Der Karyopyknose-Index im Gingivabereich bei Patienten mit klinisch gesunder Mundschleimhaut betrug 94,1%. Dies gleicht den Ergebnissen der Studien von LANGE und LANGE (1964), RINK und KLEBER (1977), FELGENFREFF et al. (1980), GÖTSCH (1980), GRÄBER et al. (1980), KLINGER und FÜNFSTÜCK (2000) und LOHE (2003). Geringer, mit einem Karyopyknose-Index von ~81%, fallen die gewonnenen Werte von LANGE (1972) und LEPSIEN (1998) sowie die Werte von BROWN and YOUNG (1970) mit 42% und EHRKE und BECKER (1978) mit 53,9% aus.

Bei Betrachtung der Karyopyknose-Indizes in den Gruppen Gingivitis, Tumor und Lichen ruber konnten die klinisch sichtbaren Symptome einer Entzündung an der Gingiva durch die exfoliativ-zytologische Untersuchung bestätigt werden. Bei diesen Gruppen war der Karyopyknose-Index im Vergleich zu den Gesunden (94,1%) niedriger, wobei die Gruppe der Gingivitispatienten den niedrigsten Wert mit 74,5% aufwies, gefolgt von den Tumorpatienten mit 86,6% und den Lichen ruber-Patienten mit 89,4%. Der Unterschied zwischen den Werten der Gesunden und den Gingivitispatienten war signifikant.

Diese Linksverschiebung im Zellbild d.h. die Zunahme der Zellen aus tiefer liegenden Schichten durch entzündliche Veränderungen (Intermediär-, Parabasalzellen) konnten auch AURER-KOŽELJ (1967), AUSTERMANN und WANNENMACHER (1971) und EHRKE und BECKER (1978) beobachten.

Der Karyopyknose-Index im Wangenbereich der Gesunden erreichte einen Wert von 98,4%. Die Ergebnisse von EHRKE und BECKER (1978) weisen hier mit 39,3% keine Übereinstimmung auf.

BROWN and YOUNG untersuchten im Jahre 1970 die altersabhängige Veränderung der Schleimhautzellen an der bukkalen Mukosa. Sie ermittelten in den Altersgruppen von 45-64 Jahren einen höheren KPI (~75%). DIERKES (2002) beschrieb dagegen, dass im zytologischen Abstrich des Wangenschleimhautepithels mit zunehmendem Alter Zellen tieferer Epithelschichten zu finden sind.

Der Karyopyknose-Index an der Wange der Gingivitispatienten (88,4%) und der Tumorpatienten (89,8%) lag, im Vergleich zur Gruppe der Gesunden (98,4%)

signifikant niedriger. Damit ist der Anteil an Intermediär-, Parabasal- und Basalzellen als Zeichen einer Entzündung erhöht.

In der Gruppe der Lichen ruber-Patienten betrug der Karyopyknose-Index an der Wange 92,3%. Dieser Wert deutet auf eine leichte Entzündung hin.

Diese Schwankungen in den Ergebnissen der einzelnen Autoren sind auf unterschiedliche Ausgangssituationen, äußere Einflussfaktoren und methodische Varianzen zurückzuführen. Fest steht, dass der Keratinisationsgrad der Schleimhäute in ihrer topographisch-anatomischen Gesamtheit als nicht konstant anzusehen ist und gewissen Schwankungen unterliegt (SELTMANN und KUSCHEL, 1996). Bei älteren Studien ist davon auszugehen, dass die methodische Standardisierung, wie sie in der vorliegenden Studie realisiert wurde (standardisierter Entnahmeort, standardisierte Entnahmetechnik, standardisierte Färbetechnik) noch nicht durchgängig realisiert wurde.

Es kann geschlussfolgert werden, dass die in einer methodisch einheitlichen Längsschnittstudie gewonnenen Ergebnisse eine aussagekräftige Auswertung von Veränderungen zulassen.

Keratinisations- und Karyopyknose-Index nach Anwendung von Gengigel® Prof:

Keratinisations-Index (KI) der Gingiva

Gesunde:

Der mittlere Keratinisations-Index betrug zu Beginn 15,3%. Zum Zeitpunkt B stieg dieser Wert auf 19,3% und zu Zeitpunkt C weiter auf 22,6%, der dem Ausgangswert der Lichen ruber Gruppe entspricht. Diese Erhöhung fiel auch im Wangenbereich auf, was auf eine erhöhte Zellumsatzrate durch exogen zugeführte Hyaluronsäure deutet.

Gingivitispatienten:

Der Ausgangswert des Keratinisations-Index in der Gruppe der Gingivitispatienten liegt mit einem durchschnittlichen Wert von 7,8% deutlich niedriger als bei der Gruppe der Gesunden (15,3%).

Zum Zeitpunkt B zeigte sich bei Patienten mit Gingivitis eine Erhöhung des KI von 7,8% auf 12,1%. Es erfolgte somit eine Annäherung an die Werte der Gesunden (15,3%), was als Regeneration des entzündeten Gewebes zu werten ist.

Die Auswertung der klinischen Beurteilung sowie des Patienten-Fragebogens bestätigen diese Veränderung. Diese Zeichen der Regeneration gingen auch mit einer signifikanten Abnahme des Sulkus-Blutungs-Index einher.

Vier Wochen nach Applikations-Ende sank der KI-Wert wieder auf 9,9% und die Blutungsneigung nahm leicht zu, jedoch ohne den Ausgangswert zu erreichen. Die Veränderung der Sulkusblutung vor Therapiebeginn bis zu vier Wochen nach Therapieende zeigte eine signifikante Verringerung. Das bedeutet, dass Hyaluronsäure das Zellbild nachhaltig positiv beeinflusste.

Tumorpatienten:

Ein niedriger Ausgangswert des Keratinisationsindex (7,3%) zeigte sich in der Tumorgruppe ähnlich der Gingivitisgruppe. Damit korreliert die klinische Entzündung. Diese Entzündungen sind häufige Begleiterscheinungen und Folge einer bestehenden Xerostomie (BRUCE , 2004).

Die Werte zu den Zeitpunkten B (8,8%) und C (8,8%) ließen keine Veränderungen des Zellbildes erkennen. Trotz allem verringerte sich der Sulkus-Blutungs-Index signifikant von Zeitpunkt A nach B und A nach C. Das deutet auf die durch Gengigel bedingte Möglichkeit zur besseren Mundhygiene wegen geringer Schmerzhaftigkeit mit niedrigerem Approximalraum-Plaques- und Sulkus-Blutungs-Index trotz eines kaum veränderten Zellbildes.

Lichen ruber-Patienten:

Der erhöhte Keratinisations-Index (21,8%) ist als Zeichen einer Hyperkeratose zu werten. Das Vorkommen des Lichen ruber im Gingivabereich ist sowohl bei den Formen des retikulären als auch beim erosiv-ulzerösen Typ beschrieben (SCULLY & EL-KOM, 1985; RIVERS et al., 1986; BALCIUNAS & OVERHOLSER, 1987; CONKLIN & BLASBERG, 1987; HANEKE, 1987).

Interessant erschien der deutliche Abfall des Keratinisations-Index. Dieser reduzierte sich von Zeitpunkt A mit 21,8% auf 12,4% zum zweiten Untersuchungszeitpunkt. Dies stellt eine Veränderung hin zu physiologischeren Befunden dar.

Vier Wochen nach Therapieende sank der Wert anhaltend auf 6,7%. Dies kann nach DÜBE (1998) als Signal einer Hemmwirkung der Reifung oberflächlicher Zellen, speziell in dieser Gruppe, gedeutet werden.

Eine signifikante Änderung war zwischen Zeitpunkt A (vor Medikation) und Zeitpunkt C (vier Wochen nach Therapieende) nachweisbar. Diese Verminderung der Hornschollen deutet auf eine über längere Zeit anhaltende Beeinflussung der Hyperkeratose und begründet die sowohl von den Patienten subjektiv empfundene als auch klinisch sichtbare Besserung.

Karyopyknose-Index (KPI) der Gingiva

Gesunde:

Die Gruppe der Gesunden zeigte mit 94,1% den höchsten Ausgangswert. Das Ergebnis ist mit dem von LANGE und LANGE (1964) sowie KLINGER und FÜNFSTÜCK (2000) vergleichbar.

Gingivitispatienten:

Besonders die Gruppe der Gingivitispatienten wies zu Beginn im Vergleich zu den Gesunden (94,1%), den Tumor- (86,6%) und Lichen ruber-Patienten (89,4%) mit 74,5% einen deutlich geringeren Karyopyknose-Index auf. Das bedeutet, dass bei ihnen der Anteil an Basal-, Parabasal- und Intermediärzellen erhöht ist. Ein hoher Prozentsatz dieser Zellen ist kennzeichnend für einen Entzündungsprozess.

In dieser Gruppe konnte in den Folgeuntersuchungen durchweg ein Anstieg der pyknotischen Superfizialzellen und kernlosen Hornschollen beobachtet werden, die einen Rückgang des entzündlichen Geschehens erkennen lassen (AUSTERMANN und WANNENMACHER, 1971; EHRKE und BECKER, 1978). Nach Medikation lag der Karyopyknose-Index bei 81,1% und vier Wochen nach Therapieende stieg der Wert nochmals auf 84,1% und unterscheidet sich signifikant zum Ausgangswert. Dies korreliert sowohl mit dem Ergebnis des Keratinisations-Index als auch mit dem klinischen Ergebnis und der subjektiven Einschätzung.

Tumorpatienten:

Der Karyopyknose-Index bei den Tumorpatienten ist zu Beginn der Untersuchung mit 86,6% im Vergleich zu den Gesunden erniedrigt. Nach Anwendung des Produktes Gengigel® Prof sinkt dieser Wert weiter auf 78,1%, was eine Verschlechterung des Ausgangsbefundes auf zellulärer Ebene bedeutet. Betrachtet man den Sulkus-Blutungs-Index, ein weiterer Parameter zur Feststellung von Entzündungen, so ist der KPI diesem gegenläufig. Hier wurde eine signifikante Verringerung der Sulkusblutung, d.h. eine Abnahme der Entzündung ermittelt.

Zu Zeitpunkt C, vier Wochen nach Therapieende stieg der Wert auf 89,4% an. Damit kann eine leichte Verbesserung des Ausgangsbefundes beobachtet werden, die bei dem Sulkus-Blutungs-Index deutlicher zu erkennen ist.

Eine strahlentherapeutisch bedingte Schädigung der Schleimhaut, die in der Folge nur schwer zu beeinflussen ist, kann Ursache dieser divergierenden Ergebnisse sein.

Lichen ruber-Patienten:

Die Abnahme Karyopyknoseindex (KPI) über alle drei Untersuchungszeitpunkte der Lichen ruber Gruppe bestätigt die beschriebene Verringerung der Verhornung mit Abnahme der kernlosen Hornschollen. Der KPI fiel von 89,4% zu Beginn auf 84% nach der zweiwöchigen Anwendung von Gengigel und auf 77,7% nach weiteren vier Wochen ohne Gelapplikation. Diese Veränderungen untermauern das Absinken (signifikanter Unterschied) des Keratinisations-Index und zeigen, dass es in dieser Gruppe durch die Anwendung von Gengigel® Prof zu einer anhaltenden Verringerung der Hyperkeratose kommt.

Keratinisations-Index (KI) der Wange

Gesunde:

Bei den gesunden Probanden stieg der KI vor Medikation von 7,3% auf 16,9% nach Medikation deutlich an. Dieser Anstieg kann als Ausdruck einer Regeneration und eines erhöhten Zellumsatzes bewertet werden.

Der Keratinisations-Index zum dritten Untersuchungszeitpunkt (6,3%) fiel wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Die Möglichkeit eines erhöhten Zellumsatzes nach

Gengigelapplikation wird durch den erneuten Abfall des Indizes auf den Ausgangswert vier Wochen nach Abschluss der Applikation gestützt.

Gingivitispatienten:

Der Keratinisations-Index bei den Patienten mit Gingivitis (3,9%) ergab im Ausgangszustand einen niedrigeren Wert als bei den Gesunden (7,3%) und den Tumorpatienten (7%), was als Zeichen einer Entzündung angesehen wird (AUSTERMANN und WANNENMACHER (1971), die sich klinisch an der Wange jedoch nicht deutlich manifestierte. Man kann nur annehmen, dass, ausgelöst durch die plaquebedingte Gingivitis, die angrenzende Wangenschleimhaut Begleitentzündungen aufweist.

Der KI blieb nach Ende der Gelapplikation (Zeitpunkt B) mit 4,8% auf ähnlichem Niveau. Ein auffälliger Anstieg des Keratinisations-Index auf 7,7% zeigte sich zum Zeitpunkt C, womit das Niveau der Gesunden erreicht wurde. Dieses Ergebnis signalisiert ein Abklingen des entzündlichen Geschehens.

Tumorpatienten:

Die Keratinisations-Indizes der Tumorpatienten (7%) und der Gesunden (7,3%) waren im Ausgang ähnlich. Nimmt man an, dass der mittlere Wert der Gesunden dem physiologischen Wert entspricht, dann scheinen keine Veränderungen vorzuliegen. Klinisch zeigten sich jedoch in der Gruppe der Tumorpatienten deutliche Zeichen einer Entzündung, meist in Form einer Schwellung und erheblichen Rötung der Wangenschleimhaut.

Es stellt sich die Frage nach der Diskrepanz zwischen klinischer Beobachtung und gewonnenem Keratinisations-Index. Die beobachtete Rötung und Schwellung kann als Folge der Xerostomie oder Reaktion auf eine besonders starke mechanische Irritation verstanden werden. CASSOLATO und TURNBULL (2003) unterstreichen die Schutzwirkung des Speichels vor mechanischen und chemischen Einflüssen sowie Infektionen. Auch FIELD et al. (1997) sprechen vom Speichel als einem wichtigen Faktor für den Schutz der oralen Mukosa und der Zähne sowie für die Verdauung von Nahrung. Fällt dieser weg, wie das bei diesen Patienten der Fall ist, kann das die Ursache für die beobachteten Symptome sein.

Eine dauerhafte Schädigung als Strahlenfolge ist ebenfalls zu erwarten und möglicher Grund für die Ergebnisse.

Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt sank der KI auf 4,6% und blieb zum Zeitpunkt C auf gleichbleibend niedrigem Niveau (4,6%).

Lichen ruber-Patienten:

Der Ausgangswert war mit fast 21% rund dreimal so hoch, wie der der gesunden Personen (7,3%). Der erhöhte Keratinisations-Index war als sicheres Zeichen einer für Lichen ruber typischen Hyperkeratose zu werten. Dieser erhöhte Wert zeigte sich dabei besonders an der für den oralen Lichen ruber typischen Lokalisation, im Wangenbereich.

In dieser Gruppe sank der KI von 20,7% (Zeitpunkt A) auf 16,8% zum Zeitpunkt B. Diese Verringerung kann auf den regenerativen und vor allem regulativen Einfluss der Hyaluronsäure auf das Bindegewebe zurückgeführt werden und zeigte sich vor allem am Hauptausprägungsort des oralen Lichen ruber, im Wangenbereich.

Bei den Lichen ruber-Patienten ließ sich bis zum Zeitpunkt C eine anhaltende Abnahme des KI erkennen. Dieser Prozess konnte als Zeichen eines fortdauernden Heilungsvorganges gewertet werden und entsprach auch den subjektiven Angaben der Patienten nach Fragebogenauswertung und den klinischen Beobachtungen.

Karyopyknose-Index (KPI) der Wange

Gesunde:

Während der Gengigelwirkung stieg der Karyopyknose-Index von 94,4% auf 99,5% an. Ein Anstieg wurde bereits beim Keratinisationsindex vom Zeitpunkt A nach B gefunden. Dies bestätigt auch über den Karyopyknose-Index eine erhöhte Zellumsatzrate, bedingt durch Hyaluronsäure (BRECHT et al., 1986; WEIGEL et al., 1986; CHEN et al., 1989; KING et al., 1991).

Gingivitispatienten:

Der Karyopyknose-Index wies vor Beginn der Anwendung mit 88,4% den niedrigsten Wert aller Gruppen auf. Das korreliert mit dem ebenfalls sehr geringen Ausgangswert

des Keratinisationsindex. Bei den Tumorpatienten wurde ein KPI von 89,8% und bei den Lichen ruber-Patienten ein Wert von 92,3% ermittelt.

Die reduzierten Werte des KI und des KPI als Ausgangswert verdeutlichen das Vorliegen eines entzündlichen Geschehens. Unter diesem Aspekt ist nicht nur die geringe Steigerung des KI zum Zeitpunkt B, sondern auch der beachtliche Anstieg des KPI zum Zeitpunkt B bedeutsam und gibt Hinweis auf eine Regeneration des Gewebes.

Nach Gengigelwirkung wurde bei den Gingivitispatienten ein den Gesunden vergleichbarer Wert (98%) gefunden. Ein erhöhter Gewebeumsatz mit Regeneration, ausgelöst durch Hyaluronsäure, ist denkbar.

Die Erhöhung blieb bis zum Zeitpunkt C bestehen (97,6%) und war ebenfalls mit den Ergebnissen der Gesunden vergleichbar. Anzeichen einer entzündlichen Zellbildveränderung waren nicht mehr zu finden.

Tumorpatienten:

Zu Beginn fand sich ähnlich der Gingivitisgruppe ein deutlich geringerer KPI (89,8%), was als Zeichen einer Entzündungsreaktion verstanden werden kann. Deren klinische Zeichen waren bei Patienten mit Xerostomie nach therapeutischer Radiatio durchgehend zu beobachten.

Die Werte der Tumorpatienten veränderten sich im Untersuchungszeitraum nur wenig (Zeitpunkt B: 90,7%; Zeitpunkt C: 91,6%).

Die unter Xerostomie leidenden Patienten unterlagen ohne den protektiven Einfluss des Speichels einer erhöhten mechanischen Beanspruchung der Schleimhaut. Durch die erhöhte Tendenz der Abschilferung konnte dieser verzögerte Anstieg des KPI als Ausdruck einer Regeneration, die besonders subjektiv bestätigt wurde, gewertet werden.

Lichen ruber-Patienten:

Der erhaltene Ausgangswert des KPI der Lichen ruber-Patienten zeigte mit 92,3% einen den Gesunden (98,4%) vergleichbaren Wert. Dieser liefert keinen Hinweis auf die für den Lichen ruber typische Hyperkeratose. Diese kann nur im Keratinisations-Index, besonders zum Zeitpunkt A erkannt werden.

Eine Antwort auf diese vermeintliche Diskrepanz würde die beim Lichen ruber auftretende und in der Literatur beschriebene vermehrte Verhornungstendenz der Superfizialzellen geben. Dies heißt, dass eine Hyperkeratose, bedingt durch eine vermehrte Verhornung, vorliegt, die sich in einem erhöhten KI und einem reduzierten KPI zeigt. Auch eine in vielen Fällen dokumentierte begleitende Entzündung im Wangenbereich ist eine Erklärung für den geringen Wert des KPI. Das würde bedeuten, dass der Karyopyknose-Index aufgrund der Erhöhung der Intermediär-, Parabasal- und Basalzellen prozentual niedriger liegt.

Bei den an oralem Lichen ruber erkrankten Probanden wurde ein geringer Anstieg des Karyopyknose-Index von Zeitpunkt A, vor Medikation (92,3%), zu Zeitpunkt B, nach Therapieende (94,1%) nachgewiesen. Vier Wochen nach Anwendung fiel der KPI mit 92,3% wieder auf das Ausgangsniveau zurück.

Unter dem Aspekt der ungeklärten Ätiologie kann hier nicht von einer dauerhaft positiven Modulation der Erkrankung ausgegangen werden. Der immunologische Defekt ist mit einer exogenen Applikation nicht dauerhaft zu beseitigen oder zu verbessern. Der Anstieg zum Zeitpunkt B, die positiven Patientenaussagen sowie der verbesserte klinische Befund können daher nur als Ausdruck einer temporären Modulation und Regeneration gewertet werden.

Die Wichtigkeit der Substanz Hyaluronsäure, wie von POGREL et al. (1996) beschrieben, wurde in dieser Arbeit nachgewiesen. Sie belegt die Wichtigkeit von Hyaluronsäure für das Wachstum, die Entwicklung und als Element von Reparaturmechanismen im Gewebe. Die Vielseitigkeit seiner Funktionen lässt Hyaluronsäure als mögliche Substanz zur Unterstützung und/oder der Heilung verschiedenster Defekte oder Erkrankungen als sinnvoll erkennen. Die hier gewonnenen Ergebnisse zeigen die positiven Einflüsse von therapeutisch genutzter Hyaluronsäure.

Die bei den meisten Patienten subjektiv empfundene Besserung, besonders bei Tumor und Lichen ruber Patienten, zeigt den Effekt der Substanz. Bei dem starken Leidensdruck der Patienten muss bereits ein kleiner Gewinn an Lebensqualität des Einzelnen als Erfolg verstanden werden.

Die Daten deuten darauf hin, dass ein Hyaluronsäure enthaltendes Gel einen verbessernden Effekt in der Behandlung von Mundschleimhauterkrankungen und entzündlich verändertem Gewebe hat.

7.4 Subjektive Patientenbeurteilung mittels Fragebogen

Die subjektiven Eindrücke der Probanden im Bezug auf das Produkt Gengigel® Prof sollten ermittelt und eingeschätzt werden. Ein einheitlicher Fragebogen wurde bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes ausgefüllt. Die Probanden sollten unter den festgelegten Angaben: keine, geringe, deutliche und ausgeprägte Besserung entscheiden und wurden aufgefordert, Zeitpunkt und Art der Veränderung zu beschreiben.

Bei der Auswertung fiel auf, dass in allen Patientengruppen bei der Mehrzahl der Probanden subjektiv eine Besserung des Beschwerdebildes registriert wurde.

Gingivitispatienten :

Die Probanden gaben zu fast 50% eine geringe (45,5%) und eine deutliche (45,5%) Besserung an. Nur 9% konnten gar keine Veränderung feststellen.

Die Probleme dieser Patientengruppe bestanden aus Zahnfleischblutungen, Schmerzen bei mechanischer Berührung (Zahnbürste) der entzündeten Regionen, und Brennen der erkrankten Areale bei Kontakt mit säure- oder alkoholhaltigen Nahrungsmitteln.

Zahnfleischbluten, Brennen und die Schmerzempfindlichkeit ließen meist nach ein- oder zweiwöchiger Anwendung nach. Der Rückgang dieser Entzündungszeichen konnte auch bei dem klinischen Parameter Sulkusblutung und in der zytologischen Auswertung nachgewiesen werden. Allein das Auftragen des Gels und die damit verbundene Schutzwirkung brachte nach Angaben der Patienten mit stark schmerzenden Formen eine erhebliche Linderung. Des weiteren führte die Reduktion der Entzündung und der damit verbundenen Schmerzen an der Gingiva zu einer gründlicheren Reinigung der Zähne, was für ein relativ stabiles Ergebnis auch über den Zeitpunkt der Anwendung hinaus sorgte.

Tumorpatienten :

Die Hälfte der Probanden empfand eine gering positive Veränderung ihrer Beschwerden. Eine deutliche Besserung stellten 14,3% fest und von einer ausgeprägten Beschwerdebesserung sprachen 7,1% der Teilnehmer. Nur 28,6% der Patienten gaben keine Besserung an.

Das bedeutet, dass über 70% der Befragten eine Besserung ihrer Symptome feststellen konnten. Dies ist besonders von Bedeutung, da es für diese Patienten keine adäquate Therapie der Schleimhautprobleme gibt (WEERKAMP et al., 1987; JHA et al., 2000; NAGLER und BAUM, 2003). Die Anwendung des Gels sollte deshalb im Einzelfall versucht werden.

Das Hauptproblem der strahlenbehandelten Tumorpatienten war die verminderte oder fehlende Speichelsekretion, weshalb Schwierigkeiten beim Sprechen, Schlucken und der Nahrungsaufnahme entstanden. Speichel dient bei all diesen physiologischen Vorgängen als unersetzbares Gleitmittel. In Auswertung des Fragebogens wurde die Konsistenz des Gels, klebrig, zäh und abdeckend, als sehr ähnlich zum schleimhautbenetzenden Speichel empfunden. Häufig wurde auch das Brennen der Schleimhäute bei Genuss von säurehaltigen und alkoholhaltigen Speisen und Getränken als erhebliche Einschränkung der Lebensqualität genannt, die durch Gengigel gemindert wurde. Als Speichelersatz diente diesen Patienten oft „künstlicher Speichel“ oder Öl zum Befeuchten der Mundhöhle. Diese wurden jedoch von nahezu allen Patienten als inadäquater Ersatz angesehen.

Gengigel® Prof war für einige Patienten als Ersatz für den fehlenden Speichel vorstellbar. Vor allem in den Ruhephasen der Patienten (Nachtruhe), in denen das Präparat für längere Zeit auf der Schleimhaut haften konnte, stellte sich ein positives Gefühl ein. Die Patienten mit Problemen beim Verzehr säure- bzw. alkoholhaltiger Produkte sprachen durchweg von einer Besserung. Das Brennen wurde bereits durch das Auftragen des Gels gelindert und führte bei einigen Probanden nach mehreren Anwendungen zum völligen Abklingen dieser Beschwerden.

Die klebrig anhaftende Wirkung des Gels wurde oft als anhaltend beschrieben. Dieser abdeckende Schutzfilm allein stellte eine Barriere für chemische, thermische, bakterielle und mechanische Einflüsse dar. Mit seinem hohen Molekulargewicht ist das Gel über die Dauer der Anhaftung in der Lage, den beschriebenen bakteriostatischen Effekt zu entfalten.

Lichen ruber-Patienten :

In dieser Gruppe gaben weniger als ein Fünftel der Probanden keine Besserung an (17,6%). Über die Hälfte (53%) konnte von einer geringen Besserung sprechen. Eine

deutliche Veränderung der Beschwerden zum Positiven vermerkten 23,5% der Probanden und 5,9% berichteten von einer ausgeprägten Besserung.

Das heißt, über 80% der untersuchten und befragten Patienten konnten eine Verbesserung ihrer Symptomatik erkennen.

Lichen ruber-Patienten klagten häufig während der Aufnahme säurehaltiger Produkte, besonders von Alkohol und Obstsäften, über ein „Brennen“ der erkrankten Areale. Diese Symptomatik wurde in vielen Fällen ca. eine Woche nach Anwendung deutlich weniger belastend empfunden.

Der Rückgang der Hyperkeratose ist ein positives Ergebnis, welches klinisch mehrfach beobachtet werden konnte und korreliert mit den Aussagen der Patienten über eine eingetretene Besserung der Beschwerden.

Die Summe der Eigenschaften der Hyaluronsäure, wie die mechanische Schutzfunktion, die antiödematöse Funktion, die Möglichkeit der Hyaluronsäure im Sinne der Wasserregulierung und -bindung, die entzündungshemmende, antiinfektiöse, geweberegenerative und heilungsfördernde Funktion scheinen verantwortlich für eine solch deutliche Beschwerdelinderung zu sein.

Den subjektiv empfundenen Patientenaussagen muss besondere Bedeutung beigemessen werden. Beim Leidensdruck der einzelnen Personen und den mangelnden Therapiemöglichkeiten ist eine geringe Verbesserung als ein großer Erfolg zu werten.

Korrelation der Patientenaussagen mit den Untersuchungsergebnissen

Die Patienten betrachteten die Wirkung des Produkts Gengigel® Prof überwiegend als positiv. Die klinische Beurteilung des Behandlers bestätigt diese Aussage. In der Gruppe der Gingivitispatienten sprachen 91% von einer Besserung des Ausgangsbefundes und bei 81,8% der Patienten konnte nach 14tägiger Gelapplikation eine Regeneration, d.h. eine Abnahme der Entzündungszeichen an der erkrankten Gingiva festgestellt werden. Auch in der Gruppe der Tumorpatienten gaben 71,4% eine Besserung an und bei 78,6% wurde klinisch eine positive Veränderung des Schleimhautbefundes mit der Abnahme von Rötung und Schwellung beobachtet. Die Patienten sprachen bei der Besserung hauptsächlich

von einer angenehmeren Nahrungsaufnahme, die vorher durch die starke Reaktion auf säure- und alkoholhaltige Produkte eingeschränkt war.

Diese Entwicklung bekräftigt der Sulkus-Blutungs-Index, der in den zwei genannten Gruppen signifikant abnahm.

Die mit 82,4% stark positive Resonanz der Patienten mit einer Lichen ruber-Erkrankung glich nach 14tägiger Anwendung mit 58,8% noch nicht ganz dem klinischen Befund. Erst nach weiteren vier Wochen war die Patientenaussage ähnlich dem klinischen Bild. Die typischen Wickham'schen Striae konnten vermindert beobachtet werden und die begleitende Rötung reduzierte sich. Die Patienten empfanden die Verminderung des Brennens an der Schleimhaut als besonders angenehm.

Der Rückgang der Mundschleimhautentzündung und die Verringerung der subjektiven Beschwerden bei den Patienten lässt eine bessere Mundhygiene zu, die sich in der signifikanten Verringerung des API in allen Gruppen beobachten ließ.

Die Ergebnisse der exfoliativ-zytologischen Abstriche bestätigen die klinischen Beobachtungen und die Patientenaussagen, zeigen sich aber mit Ausnahme der Lichen ruber-Patienten nicht signifikant. Interessant ist die erhebliche Reduktion der Verhornung bei den Lichen ruber-Patienten.

7.5 Klinische Empfehlungen

Die hier getätigten Aussagen zu klinischen Empfehlungen stützen sich auf die Ergebnisse und Erfahrungen dieser Anwendungsstudie. Die seitens des Herstellers angegebenen Anwendungsbereiche wurden hierbei mit berücksichtigt. Der Hersteller sieht die Anwendung besonders in der Behandlung von Gingivitis und Parodontitis. Hierbei soll der Einfluss auf die Heilung und Regeneration des gingivalen Gewebes genutzt werden. Des weiteren wird die Anwendung in der Unterstützung zur Heilung von Irritationen und Läsionen im Zahnfleisch- und Mundschleimhautbereich gesehen.

Anwendung bei Gingivitis:

Dem Anwender wird Gengigel® Prof vor allem zur Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gingiva angeboten. Die gewonnenen Ergebnisse in der Anwendung des Präparates bei Patienten mit Gingivitis belegen einen positiven Effekt auf die Heilung und Regeneration der entzündeten Gingiva an. Unter der Anwendung konnte fast durchweg ein klinisch verbesserter Befund erkannt werden, der sich auch in den klinischen Indizes widerspiegelte. Auch die subjektiven Aussagen bekräftigten die positiven Veränderungen. Die Kausalbehandlung einer Gingivitis besteht in der Intensivierung und Optimierung der häuslichen Mundhygiene sowie der professionellen Reinigung. Dieser sollte absolute Priorität eingeräumt werden. Bei akuten Gingividen kann jedoch zur Unterstützung des Heilungsprozesses auch Gengigel® Prof begleitend eingesetzt werden.

Anwendung bei Tumor-Patienten mit Xerostomie:

Patienten nach therapeutischer Strahlentherapie erfuhren durch das resultierende Begleitsymptom Xerostomie eine wesentliche Verschlechterung ihrer Lebensqualität. Eine zielgerichtete Therapie steht für diese Patienten nicht zur Verfügung. Eine Austrocknung, mangelnder „Schmier- und Gleiteffekt“ des Speichels sowie die Infekt- und Irritationsanfälligkeit der Schleimhaut verursachen im wesentlichen die oralen Probleme der Patienten. Der Hersteller des Gels gibt bereits die modulierende Wirkung auf die Heilung und Regeneration des Gewebes und den Einsatz in diesem Bereich an.

Die Anwendung von Gengigel® Prof bei Patienten mit Xerostomie nach Strahlenbehandlung erscheint anhand der gewonnenen Ergebnisse als besonders empfehlenswert.

Besonders die positiven Patientenaussagen, die von einer teilweisen Verbesserung der Lebensqualität berichteten, rechtfertigen den Einsatz in der Langzeitbehandlung von Xerostomie-Patienten.

Die Verschlechterung der klinischen Befunde nach Absetzen der Medikation lässt eine länger andauernde Anwendung als sinnvoll erscheinen.

Anwendung bei Lichen ruber-Patienten:

Die Ursachen eines oralen Lichen ruber sind trotz einiger bestehender Theorien nicht sicher geklärt. Deshalb steht eine ursächliche Therapie nicht zur Verfügung. Der Einsatz von Gengigel® Prof konnte auch in dieser Gruppe in der Mehrzahl zu einer Verbesserung der subjektiven Empfindungen führen. Auch hier sind viele Patienten durch Probleme bei der Nahrungsaufnahme stark eingeschränkt. Die Hyperkeratose konnte unter der Anwendung des Gels zu physiologischeren Werten hin beeinflusst werden, was die Empfehlung von Gengigel als Therapeutikum in dieser Erkrankungsgruppe eindeutig rechtfertigt.

Das spätere Einsetzen der subjektiv empfundenen Verbesserungen erfordert offensichtlich eine länger andauernde Anwendung.

8. Schlussfolgerungen

- In allen fünf Untersuchungsgruppen konnte klinisch ein positiver Einfluss von Gengigel® Prof beobachtet werden.
- Die Plaquewerte reduzierten sich nach 14tägiger Gelapplikation in allen Gruppen signifikant. Der Sulkus-Blutungs-Index verringerte sich signifikant in den Gruppen der Gingivitis- und Tumorpatienten.
Diese Befunde waren auch nach Beendigung der Gelapplikation konstant.
- Die exfoliativ-zytologische Auswertung lässt Veränderungen der Epithelkeratinisation an der Mundschleimhaut erkennen. In der Gruppe der Gesunden stieg die Anzahl der kernlosen Hornschollen an.
Bei den Gingivitispatienten konnte ein Rückgang des entzündlichen Geschehens beobachtet werden, objektivierbar durch eine Erhöhung des Keratinisations- und Karyopyknose-Index.
Bei den Tumorpatienten waren trotz subjektiv empfundener positiver Beeinflussung keine Veränderungen des zytologischen Bildes nachweisbar.
In der Gruppe der Lichen ruber-Patienten verminderte sich die charakteristische Hyperkeratose signifikant.
- Die Anwendung des Gels führte bei den meisten Gingivitis-, Tumor- und Lichen ruber-Patienten zu einer subjektiv empfundenen deutlichen Verbesserung der Schleimhautproblematik. Die Beschwerden in der Tumor- und Lichen ruber-Gruppe wurden deutlich reduziert, was mit einer Steigerung der Lebensqualität einhergeht.
- Die erzielten Ergebnisse und Beobachtungen lassen die adjuvante Behandlung mit Gengigel® Prof in allen Erkrankungsgruppen als hilfreich erscheinen.
Bei den Gingivitispatienten ist die Verwendung des Präparates Gengigel® Prof möglich, spielt aber eher eine untergeordnete Rolle, da in dieser Gruppe

vordergründig eine ursächliche Behandlung mittels professioneller und individueller Plaquereduzierung angestrebt werden sollte.

Eine Kausaltherapie für Patienten mit oralem Lichen ruber und solche mit Mundtrockenheit und Begleitsymptomen nach Strahlenbehandlung steht nicht zur Verfügung. Eine geringfügige Veränderung bedeutet für diese Patienten bereits eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität. Eine Anwendung des Präparates unter dem Aspekt der überwiegend verbesserten klinischen Erscheinungsbilder, der subjektiv empfundenen positiven Veränderungen und der verbesserten zellulären Ergebnisse erscheint hilfreich.

LITERATUR

- Ahrens G, Rosenau U und Rudelt HG (1974)
Exfoliative Zytologie der Gingiva: Individuelle und methodische
Schwankungsbreite.
Dtsch Zahnärztl Z 29, 871-874
- Alario A, Ortonne JP, Schmitt D and Thivolet J (1978)
Lichen planus: study with anti-human T- lymphocyte antigen (anti-HTLA)-
serum on frozen tissue sections.
Br J Dermatol 98, 601-604
- Almstahl A and Wikström M (1999)
Oral Microflora in Subjects with Reduced Salivary Secretion
J Dent Res 78 (8), 1410–1416
- Al-Nawas B, Huppers K, Kunkel M und Grötz KA (2004)
Lebensqualität, Xerostomie und orale Gesundheit nach Therapie
von Kopf-Hals-Karzinomen
ZMK (20) 3/04, 106-114
- Andermatt O (1950)
Das Oberflächenzellbild der Mundschleimhaut während des
Menstruationszyklus
Med Diss Zürich
- Anderson WR, Belding J and Pixley E (1969)
Oral cytology. A hormonal evaluation
Acta Cytol 13 (2), 81-83
- Andreasen JO and Pindborg JJ (1963)
Cancer udvikling in oral lichen planus
En litteraturoversigt Nord Med 31, 861-865
- Andreasen JO (1968)
Oral Lichen planus.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 25, 31-42
- Attström R and Björn H (1968)
The effect of tooth pastes in the oral mucosa
Sver Tandlakarforb Tidn 60, 887
- Aurer-Koželj J (1967)
Zytologische Unterschiede im Prozess der Keratinisierung des
Oberflächenepithels der gesunden und pathologisch veränderten Gingiva
Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl 48 (11), 446-452

- Austermann KH und Wannenmacher E (1971)
Vergleichende zytologische und histologische Untersuchungen der menschlichen Gingiva
Dtsch Zahnärztl Z 26 (10), 979-986
- Axell T and Rundquist L (1987)
Oral Lichen planus- a demographic study.
Community Dent Oral Epidemiol 15, 52-56
- Bachra BN (1966)
Calcification, A problem in molecular biology.
Adv Fluorine Res Dent Caries Prev 4, 95-101
- Bagan-Sebastian JV, Milian-Masanet MA, Penarrocha-Diago M and Jimenez Y (1992)
A Clinical Study of 205 Patients with Oral Lichen Planus
J Oral Maxillofac Surg 50, 116-118
- Balciunas BA and Overholser CD (1987)
Diagnosis and treatment of common oral lesions.
Am Fam Physican 35, 206-220
- Bànòczy J (1960)
Beiträge zur zytologischen Untersuchung der normalen Mundschleimhaut
Dtsch Stomatol Z 10 (7), 488-493
- Bànòczy J (1962)
Zyklische Veränderungen im zytologischen Bild der weiblichen Mundschleimhaut
Dtsch Stomatol Z 12 (9), 647-653
- Bànòczy J (1978)
Die Bedeutung der Zytodiagnostik bei den Parodontopathien
Stomatol DDR 28, 794-797
- Bartold PM, Wiebkin OW and Thonard JC (1981)
Glycosaminoglycans of human gingival epithelium and connective tissue.
Connect Tissue Res 9, 99-106
- Bartold PM, Wiebkin OW and Thonard JC (1982)
Molecular weight estimation of sulfated glycosaminoglycans in human gingivae.
Connect Tissue Res 9, 165-172
- Bartold PM, Wiebkin OW and Thonard JC (1983)
Behavior of hyaluronic acid from gingival epithelium and connective tissue on the analytical ultracentrifuge.
Connect Tissue Res 12, 257-264

- Bartold PM and Page RC (1986)
Hyaluronic Acid Synthesized by Fibroblasts Cultured from Normal and Chronically Inflamed Human Gingivae Coll Rel Res 6, 365-378
- Bartold PM and Millar SJ (1988)
Effect of lipopolysaccharide on proteoglycan synthesis by adult human gingival fibroblasts in vitro.
Infect Immun 56, 2149 – 2155
- Bartold PM (1993)
Platelet-derived Growth Factor stimulates Hyaluronate but not Proteoglycan synthesis by human gingival Fibroblasts in Vitro.
J Dent Res 72, 1473–1480
- Bauchwitz MA und Buchberger HG (1963)
Beitrag zur Bestimmung des Karyopyknoseindex als diagnostisches Hilfsmittel in der Östrogentherapie
Materia med Nordmark 15, 551-562
- Beck HI and Brandrup F (1986)
Treatment of erosive lichen planus with dapsone.
Acta Derm Venerol 66, 366-367
- Bengel W (1989)
Differentialdiagnostik von Mundschleimhauterkrankungen.
Die Quintessenz 2, 361
- Bensadoun RJ, Magne N, Marcy PY and Demard F (2001)
Chemotherapy- and radiotherapy- induced mucositis in head and neck cancer patients; new trends in pathophysiology, prevention and treatment.
Eur Arch Otorhinolaryngol 258, 481–487
- Berger U und Hummel K (1964)
Einführung in die Mikrobiologie und Immunologie unter besonderer Berücksichtigung der Mundhöhle.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin
- Bermejo A, Bermejo MD, Roman P, Botella R and Bagan JV (1990)
Lichen planus with simultaneous involvement of the oral cavity and genitalia.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 69, 209-216
- Bienengräber V, Teichmann K und Beust M (1989)
Ein vereinfachtes zyto - diagnostisches Verfahren zum routinemäßigen Einsatz in der Periodontologie.
Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd 77, 701-702

- Bleicher PA, Dover JS and Ardt KA (1990)
Lichenoid dermatoses and related disorders. Lichen planus and lichenoid drug-induced eruptions.
J Am Acad Dermatol 22, 288-292
- Bouquot J E and Gorlin RJ (1986)
Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23616 white americans over the age of 35 years.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 61, 373-381
- Brandenburg W und Grulms R (1956)
Vergleichende exfoliative Zytologie der Mundschleimhaut bei Mann und Frau
Ärztl Wochenschr 8/9, 195-197
- Brandimarte F (1973)
Hyaluronic acid and periodontopathies.
Minerva Stomatol 17, 140–156
- Bratt P, Anderson MM, Mansson–Rahemtulla B, Stevens JW, Zhou C and Rahemtulla F (1992)
Isolation and characterization of bovine gingival proteoglycans versican and decorin.
Int J Biochem 24 (10), 1573–1583
- Brecht M, Mayer U, Schlosser E and Prehm P (1986)
Increased hyaluronate synthesis is required for fibroblast detachment and mitosis.
Biochem J 239, 445–450
- Brennan MT, Shariff G, Lockhard PB and Fox PC (2002)
Treatment of xerostomia: A systematic review of therapeutic trials.
Dent Clin North Am 46, 847–856
- Brown AM and Young A (1970)
The effects of age and smoking on the maturation of the oral mucosa
Acta Cytol 14 (9), 566-569
- Brown RS, Bottomley WK, Puente E and Lavigne GL (1993)
A retrospective evaluation of 193 patients with oral lichen planus.
J Oral Pathol Med 22, 67-72
- Brown LR, Dreizen S, Handler S and Johnston DA (1975)
Effect of radiation-induced hyposalivation on human oral microflora.
J Dent Res 54, 740–750

Brown LR, Dreizen S, Daly TE, Drane JB, Handler S and Riggan LJ (1978)
Interrelations of oral microorganism, immunoglobulins, and dental caries
following radiotherapy.
J Dent Res 57, 882–893

Bruce SD (2004)
Radiation-Induced Xerostomia: How Dry Is Your Patient?
Clin J of Oncol Nurs 8 (1), 61-67

Buechner S (1984)
T-cell subsets and macrophages in Lichen planus.
Dermatologica 169, 325

Caffesse RG, Nasjileti CE and Kowalski CJ (1985)
Carrageenan- induced inflammation and its effect on mitotic activity and
keratinization of gingival epithelium.
J Periodontol 56, 132–138

Calonius PEB (1961)
A cytological study on the variation of keratinization in the normal oral
mucosa of young males
Snom Hammaslääk Toim 57, 163-173

Cassolato SF and Turnbull RS (2003)
Xerostomia: Clinical Aspects and Treatment
J Gerodontology 20 (2), 64–77

Celenligil-Nazliel H, Ayhan A, Uzun H and Ruacan S (2000)
The effect of age on proliferating cell nuclear antigen expression in oral
gingival epithelium of healthy and inflamed human gingiva.
J Periodontol 2000 N 71, 1567–1574

Celenligil-Nazliel H, Palali A, Ayhan A and Ruacan S (2003)
Analysis of In situ proliferative activity in oral gingival epithelium in patients
with xerostomia.
J Periodontol 74 (2), 247–254

Chamolly K (1986)
Der Einfluss des Rauchens auf die Verhornung der Mundschleimhaut- Ein
Beitrag zur Problematik der chronisch- rezidivierenden Aphthen.
Med Diss, Berlin

Chen WYJ, Grand ME, Schor AM and Schor SL (1989)
Differences between adult and foetal fibroblasts in the regulation of
hyaluronate synthesis: correlation with migratory activity
J Cell Sci 94, 577–584

- Cimasoni G and Held AJ (1964)
Intercellular mucopolysaccharides in human gingival epithelium.
Arch Oral Biol 9, 751-752
- Clarris BJ and Fraser JRE (1964)
On the pericellular zone of some mammalian cells in vitro.
Exp Cell Res 49, 181–193
- Cohen B (1959)
Morphological factors in the pathogenesis of periodontal disease
Br Dent J 107, 31-39
- Cohen L (1968)
The intercellular cement substance of oral epithelium in man and macaca irus.
Arch Oral Biol 13, 163-169
- Comper WD and Laurent TC (1978)
Physiological function of connective tissue polysaccharides.
Physiol Rev 58, 255–315
- Conklin RJ and Blasberg B (1987)
Oral lichen planus.
Dermatol Clin 5, 663-673
- Cooper JS, Fu K, Marks J and Silverman S (1995)
Late effects of radiation therapy in the head and neck region.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 31, 1141-1164
- Cornelli E (1965)
Grado di cheratinizzazione gengivale indotta da una nuova pasta a base di azulene e cloruro di sodio
Ann Stomatol (Roma) 14, 539
- Cortivo R, De Galateo A, Haddad M, Caberlotto M and Abatangelo G (1986)
Glycosaminglycans in human normal gingiva and in periodontosis.
Biochemical and histological observations.
G Stomatol Ortognatodoncia 5, 69-72
- Cortivo R, Brun P, Cardarelli L, O'Regan M, Conconi MT, Radice M and Abatangelo G (1996)
Antioxidant effects of hyaluronan and its alpha-methyl-prednisolone derivative in chondrocyte and cartilage cultures.
Semin Arthritis Rheum 26, 492–501
- Crow HC and Ship JA (1995)
Are gingival and periodontal conditions related to salivary gland flow rates in healthy subjects?
J Am Dent Assoc 126, 1514–1520

Dambacher E (1975)
Intraoral-exfoliativzytologische Untersuchungen bestimmter Desinfizienzien.
Med Diss, Frankfurt am Main

Deasy PB, Collins AE, Burke FM and Shanley DB (1989)
In vitro and in vivo evaluation of a bondable compact for the prolonged
delivery of triamcinolone acetonide to the oral cavity in
patients with lichen planus.
Pharm Acta Helv 64, 276-279

Dielert E und Funk N (1983)
Zur Treffsicherheit der oralen Zytodiagnostik
Zahnärztl Prax 34 (8), 326-331

Dierkes K (2002)
Exfoliativzytologische Untersuchungen in verschiedenen Regionen der
Mundschleimhaut mit Betrachtung unterschiedlicher Lebensalter
Med Diss Rostock

Dörr W und Riesenbeck D
Mundhöhle. In: Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH.
Nebenwirkungen in der Radioonkologie.
Klinisches Kompendium. (Medizin & Wissen, Münchener
Medizinische Taschenbücher) Urban & Vogel, München

Dübe B (1998)
Expression der Hyaluronansynthase in eukaryontischen Zellsystemen:
Einfluss auf Proliferation und Migration
Biol Diss Westfälische Wilhelms Universität Münster

Dusek JJ and Frick WG (1982)
Lichen planus: oral manifestations and suggested treatments.
J Oral Maxillofac Surg 40, 240-244

Ebner H (1973)
Untersuchungen über die celluläre Zusammensetzung des Lichen
ruber planus Infiltrates.
Arch Derm Forsch 247, 309-318

Edelson R, Smith RW, Frank MM and Green I (1973)
Identification of subpopulations of mononuclear cells in cutaneous
infiltrates.
J Invest Dermatol 61, 82-89

Ehmke B und Flemmig TF (1997)
Marginale Parodontitis – Ein Risikofaktor für systemische Erkrankungen.
ZM 87 (15), 34-35

- Ehrke H und Becker I (1978)
 Orale exfoliativzytologische Untersuchungen an der gesunden
 Mundschleimhaut und der entzündlich veränderten Gingiva
 Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl 66 (7), 674-687
- Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, Murphy B, Rasch C, Sonis S,
 Scarantino C and Brizel D (2003)
 How Should We Measure and Report Radiotherapy-Induced Xerostomia?
 Semin in Radiation Oncology 13 (3), 226–234
- Eisenring R (1955)
 Mikroskopische Untersuchung der bedeckten Mundschleimhaut
 Carl-Hanser Verlag München
- Erpenstein H (1985)
 Periodontal and prosthetic treatment in patients with oral lichen planus.
 J Clin Periodontol 12, 104-112
- Fasske E (1964)
 Lehrbuch der histologischen Technik.
 Urban und Schwarzenberg, München und Berlin
- Fasske E und Morgenroth K (1964)
 Pathologische Histologie der Mundhöhle.
 S Hirzel Verlag, Leipzig
- Faupel B (1989)
 Vereinfachung der Auszählmethode von oralen exfoliativ- zytologischen
 Abstrichen im Rahmen einer Verlaufskontrolle.
 Med Diss, Berlin
- Felgentreff K, Ittrich G, Breuel H und Schubert R (1980)
 Zur Frage der Reaktivierung atrophischer Mundschleimhaut durch lokale
 Applikation von Östradiol-17 β
 Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl 68, 135-139
- Fessler A (1974)
 Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluss
 weiblicher Geschlechtshormone- insbesondere der so genannten
 Ovulationshemmer- auf das marginale Parodontium
 Med Habil Mainz
- Field EA, Longman LP, Bucknall R, Kaye SB, Higham SM and Edgar WM
 (1997)
 The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study.
 Br J of Oral and Maxillofac Surg 35, 96–103

- Firla MT (1998)
Hyaluronsäure in der lokal-intraoralen Anwendung – Die natürliche Art der Heilung.
DS 6, 16-18
- Fure S and Zickert I (1990)
Salivary conditions and cariogenic microorganism in 55, 65, and 75-year-old Swedish subjects.
Scand J Dent Res 98, 197–210
- Gallagher FJ, Weaver T and Naylor GD (1989)
Oral Lesions as a Cause of Glossodynia.
Ear Nose Throat J 68, 740-748
- Ghezzi EM, Lange LA and Ship JA (2000)
Determination of variation of stimulated salivary flow rates.
J Dent Res 79, 1874–1878
- Glickman I (1958)
Clinical periodontology. The periodontium in health and disease.
W.B. Saunders Company, Philadelphia and London
- Goggins JF, Fullmer HM and Steffek AJ (1968)
Hyaluronidase activity of human gingiva.
Arch Pathol 85, 272-274
- Goldman HM, Schluger S, Fox L and Cohen DW (1964)
Periodontal therapy
C. V. Mosby Company, Saint Louis
- Gosselin TK, Pavilonis H (2002)
Head and Neck Cancer: Managing Xerostomia and Other Treatment Induced Side Effects
Head Neck Nurs 20, 15-22
- Götsch F (1980)
Gedanken und Beiträge zur Exfoliativzytologie in der Periodontologie
Stomatol DDR 30, 563-566
- Gräber HG, Engelmann U und Spittka O (1980)
Die klinisch gesunde Gingiva im zytologischen Bild
Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl 68, 547-554
- Grawkrodger DJ (1995)
Dermatologie- Ein Kurzlehrbuch in Farbe
Gustav Fischer Verlag

- Guchelaar HJ, Vermes A and Meerwaldt JH (1997)
Radiation-induced xerostomia: Pathophysiology, clinical course and supportive treatment.
Support Care Cancer 5, 281–288
- Hahn W (1964)
Exfoliativ-zytologische Untersuchungen der Mundhöhle
Verlag Dr. Ernst Adolf Müller, München
- Hampf BG, Malmström MJ, Aalberg VA, Hannula JA and Vikkula J (1987)
Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 63, 429-432
- Haneke E (1987)
Klinisches Spektrum des oralen Lichen ruber planus
Z Hautkr 62, 589-592
- Hartung J (1999)
Statistik – Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik
12. Auflage, Oldenbourg Verlag München
- Hascall VC and Hascall GK (1987)
Proteoglycans Cell Biology of the Extracellular Matrix
Plenum Press N.Y., 39-63
- Hellwig E, Klimek J und Attin T (1999a)
Einführung in die Zahnerhaltung
2. Auflage, Urban & Fischer- Verlag, 299-300
- Hellwig E, Klimek J und Attin T (1999b)
Einführung in die Zahnerhaltung
2. Auflage, Urban & Fischer- Verlag, 322-326
- Hellwig E, Klimek J und Attin T (1999c)
Einführung in die Zahnerhaltung
2. Auflage, Urban & Fischer- Verlag, 313-320
- Herrmann D (1970)
Diagnosis and differential diagnosis of Lichen ruber planus of the mouth mucosa.
Dtsch Zahnärztl Z 25, 977-985
- Hessel R (1978)
Exfoliativ- zytologische Untersuchungen am kindlichen und jugendlichen Epithel der Mundschleimhaut
Med Diss Leipzig

- Holmstrup P (1999)
Non-plaque-induced gingival lesions.
Ann Periodontol 4 (1), 20-31
- Holmstrup P, Schiotz AW and Westergaard J (1990)
Effect of dental plaque control on gingival lichen planus.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 69, 585-590
- Hopps RM and Johnson NW (1975)
Relationship between histological degree of inflammation and epithelial proliferation in macaque gingiva.
J Periodont Res 9, 273–283
- Horio T and Imamura S (1986)
Bullous lichen planus developed on erythema abigne.
J Dermatol 13, 203-207
- Hornstein OP, Stühler C, Schirmer E und Simon M (1984)
Lichen ruber und Diabetes mellitus pathogenetische Beziehung?
Hautarzt 35, 287-291
- Hörsted- Bindslev P, Magos L und Asenholt- Bindslev D (1970)
Amalgam – eine Gefahr für die Gesundheit.
Deutscher Ärzte Verlag Köln, 68-78
- Hörsted-Bindslev P, Magos L und Asenholt-Bindslev D (1993)
Amalgam – eine Gefahr für die Gesundheit.
Deutscher Ärzte Verlag Köln, 68-78
- Hovick VJ and Kalkwarf KL (1987)
Treatment of Localized Oral Erosive Lichen Planus Lesions with Free Soft Tissue Grafts Periodont.
Case Rep 9, 21-24
- Huber MA and Terezhalmay GT (2003)
The head and neck radiation oncology patient.
Die Quintessence Int 34, 693–717
- Hugoson A and Lindhe J (1971)
Gingival tissue regeneration in female dogs treated with sex hormones
Odontol Revy 22, 425-440
- Irwin CR, Schor SL and Ferguson MWJ (1994)
Effects of cytokines on gingival fibroblasts in vitro are modulated by the extracellular matrix.
J Periodont Res 29, 309–317

- Ishii T (1987)
Immunohistochemical demonstration of T-cell subsets and accessory cells in oral lichen planus.
J Oral Pathol Med 16, 365
- Jacobs A (1959)
Cornification in bukkal smears
Br Dent J 106, 249-250
- Jensen AB, Hansen O, Jorgensen K and Bastholt L (1994)
Influence of late side-effects upon daily life after radiotherapie for laryngeal and pharyngeal cancer.
Acta Oncol 33, 487–491
- Jentsch H, Pomowski R, Kundt G and Göcke R (2003)
Treatment of gingivitis with hyaluronan
J Clin Periodontol 30, 159-164
- Jha N, Seikaly H, McGaw T and Coulter L (2000)
Submandibular gland transfer prevents radiation-induced xerostomia.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 46, 7–11
- Johannessen AC, Nilson R, Knudsen GE and Kristoffersen T (1986)
In situ characterization of mononuclear cells in human chronic marginal periodontitis using monoclonal antibodies.
J Periodont Res 21, 113–127
- Jordan T (1988)
Funktionelle Defekte lokaler Granulozyten bei periodontalen Erkrankungen.
Zahn- Mund- Kieferheilkd 76, 603-604
- Keene HJ and Fleming TJ (1987)
Prevalence of caries-associated microflora after radiotherapy in patients with cancer of the head and neck.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 64, 421-426
- Kellner G, Schuh E und Klenkhart E (1975)
Zur histochemischen Zytologie der gingivalen Oberfläche
Österr Stomatol Z 72, 42-56
- Kielbassa AM, Shohadai SP and Schulte-Mönting J (2001)
Effect of saliva substitutes on mineral content of demineralized and sound dental enamel.
Support Care Cancer 9, 40–47
- King SR, Hickerson WL and Proctor KG (1991)
Benefical actions of exogenous hyaluronic acid on wound healing.
Surgery 109, 76–84

- Kleber M, Rink S und Zuhrt R (1977)
Zur Reproduzierbarkeit oraler exfoliativ- zytologischer Befunde.
Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl 65, 521-524
- Kleber M (1978)
Ein Beitrag zur Exfoliativzytologie des Parodontiums
Stomatol DDR 28, 797-802
- Kleber M (1979)
Ein Beitrag zum exfoliativ-zytologischen Bild der gesunden Gingiva.
Wiss Z Humbolt Univ Berlin (Math Naturwiss)
R. XXVIII 2, 261-264
- Kleber BM (1990)
Die Erwachsenen – Periodontitis.
Stomatol DDR 40, 183-188
- Kleber BM (2000)
Parodontologie – Ein Leitfaden für die Praxis
WM Colleg, Aalen
- Klinger G, Sommer K und Klinger G (1979)
Zur Bedeutung des Zytogramms der Gingiva für die Bewertung hormonaler Kontrazeptiva
Stomatol DDR 29, 11-15
- Klinger G und Fünfstück S (2000)
Der Einfluss des Zähneputzens auf das zytologische Bild der Gingiva
Dtsch Zahnärztl Z 55, 1-5
- Klinger G, Glänzer S, Sigusch B, Klinger G and Römer W (2000)
Influence of sexual steroids on cell functions of PMNL in the gingival sulcus
Pharmazie 55, 678-680
- Knop J, Malorny U and Macher E (1984)
Selective induction of delayed hypersensitivity T-effector and T-supressor lymphocytes in vitro by haptenized bone marrow-derived macrophages.
Cell Immunol 88, 411- 420
- Knudson CB and Knudson W (1993)
Hyaluronan-binding proteins in development, tissue homeostasis, and disease.
FASEB J 7, 1233–1241
- Knudson W (1998)
The role of CD 44 as a cell surface hyaluronan receptor during tumor invasion of connecting tissue.
Front Biosci 1, 604–615

Knudson W, Biswas C, Li XQ, Nemen RE and Toole BP (1989)
The role and regulation of tumor-associated hyaluronan.
Ciba Found Symp 143, 150–159

Knychalska-Karwan Z (1971)
Zytologische Untersuchungen der Mundschleimhaut bei Männern
unterschiedlichen Alters
Czas Stomatol 24, 709-711

König KG (1987)
Karies und Parodontopathien.
Thieme Stuttgart, 10-35

Kornman KS, Page RC and Tonetti MS (1997)
The host response to the microbial
challenge in periodontitis: Assembling the players.
Periodontol 2000 N 14, 33–53

Korting GW (1974)
Therapie der Hautkrankheiten.
3. Auflage. Schattauer Verlag, 46-48

Krätchmer A (1995)
Lichen oralis, der Lichen (ruber) planus der Mundschleimhaut.
Zahnmedizinische Dissertation, Universität Frankfurt am Main

Kühling U und Rink S (1974)
Zur Reproduzierbarkeit exfoliativ-zytologischer Befunde.
Med Diplomarbeit, Berlin

Kuschel I und Seltmann R (1996)
Mikrobiologisch-zytologische Untersuchungen zur Wirksamkeit von
Mundspüllösungen.
Med Diss, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Kusler D and Rambur B (1992)
Treatment for radiation-induced xerostomia.
Cancer Nurs 15, 191-195

Kwee DJ, Dufresne RG and Ellis DL (1987)
Childhood bullous lichen planus.
Pediatr Dermatol 4, 325-327

Lacy MF, Reade PC and Hay KD (1983)
Lichen planus: a theory of pathogenesis.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 56, 521-525

- Laihinien A (1987)
Psychosomatic aspects in dermatoses.
Ann Clin Res 19, 147-151
- Lang NP and Löe-H (1972)
The relationship between the width of keratinized gingiva and gingival health
J Periodontol 43 (10), 623-627
- Lange DE und Lange M (1964)
Cytomorphologische Untersuchungen über das Epithelverhalten der menschlichen Gingiva
Stoma 17, 211-223
- Lange DE (1965a)
Vergleichende histologische und zytologische Untersuchungen am menschlichen Gingivalsaum
Dtsch Zahnärztliche Z 20, 1035-1047
- Lange DE (1965b)
Das Gingivazytogramm bei der Untersuchung von Funktion und Reaktionen im Epithel
Stoma 18, 81-90
- Lange D (1971)
Anatomie, Physiologie und Pathologie der Gingiva und des Mundvorhofes
Dtsch Zahnärztl Z 26, 527-541
- Lange DE (1972)
Zellphysiologie und Funktion des menschlichen Gingivaepithels
Carl Hanser Verlag, München
- Lange DE (1973)
Anwendung und diagnostischer Wert zytologischer Verfahren in der Parodontologie
Dtsch Zahnärztl Z 28 (2), 124-132
- Lange DE (1986)
Parodontologie in der täglichen Praxis
3. Auflage
Quintessenz Berlin
- Laskaris G (1988)
Color atlas of oral diseases.
Thieme-Verlag: Stuttgart, New York
- Laurent TC and Fraser JR (1992)
Hyaluronan.
FASEB J 6, 2379–2404

- Lees VC, Fan TP and West DC (1995)
Angiogenesis in a delayed revascularisation model is accelerated by
angiogenic oligosaccharides of hyaluronan.
Lab Invest 73, 259–266
- Lennox DW and Provenza DV (1970)
Mucopolysaccharides in odontogenesis.
Histochemistry 23, 328–341
- Leonhardt H (1967)
Histologie und Zytologie des Menschen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Lepsien M (1998)
Exfoliativzytologische Untersuchung an der Gingiva und anderen Regionen
der Mundschleimhaut
Zahn Med Diss, Rostock
- Lindhe J (1983)
Textbook of Clinical Periodontologie
Munksgaard, Copenhagen
- Lindhe J (1998)
Clinical periodontology and Implant Dentistry
Munksgaard
- Löe H (1963)
Epidemiology of periodontal disease and evaluation of the relative
significance of the aetiological factors in light of recent
epidemiological research.
Odont T 71, 479-503
- Löe H, Theilande E and Jensen SB (1965)
Experimental gingivitis in man.
J Periodontol 36, 177-187
- Logeman JA, Pauloski BR and Rademaker AW (2003)
Xerostomia: 12-month changes in saliva production and its relationship to
perception and performance of swallow function, oral intake, and
diet after chemoradiation.
Head Neck 25, 432–437
- Lohe C (2003)
Exfoliativ-zytologische Untersuchungen über den Einfluss von
Sexualsteroiden auf das Gingivaepithel bei Frauen in der Menopause
Med Diss, Universität Jena

- Loitz GA and O`Leary JP (1986)
Erosive lichen planus of the tongue treatment by cryosurgery.
J Oral Maxillofac Surg 44, 580-582
- Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, Stern M, Harrison MR and Stern R (1991)
Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid.
Ann Surg 213, 292–296
- Lövdal A, Arno A and Waerhaug J (1958)
Incidence of clinical manifestations of periodontal disease in light of oral hygiene and calculus formation.
J Am Dent Assoc 56, 21-33
- Lubach D (1979)
Therapy of lichen ruber planus.
Hautarzt 30, 617
- Mahood JM (1983)
Familial lichen planus.
Arch Dermatol 119, 292-294
- Mangkornkarn C and Steiner JC (1992)
In Vivo and in Vitro Glycosaminoglycans from Human Dental Pulp.
J of Endodontics 18, 327-331
- Marwah AS, Weinmann JP and Meyer J (1960)
Effect of chronic inflammation on the epithelial turnover of the human gingiva.
Arch Pathol 69, 147–153
- Mason RM, d`Arville C, Kimura JH and Hascall VC (1982)
Absence of covalently linked core protein from newly synthesized hyaluronate.
Biochem J 207, 445–447
- Matzker J and Schreiber J (1972)
Synthetischer Speichel zur Therapie der Hyposalivation , insbesondere bei der radiogenen Sialadenitis.
Z Laryngol Rhinol Otol Grenzgeb 51, 422–428
- Meyer K and Palmer JW (1934)
The polysaccharide of the vitreous tumor.
J Biol Chem 107, 629–634
- Momm F and Guttenberger R (2002)
Treatment of xerostomia following radiotherapie: does age matter?
Support Care Cancer 10, 505–508

- Montgomery PW (1951)
A study of exfoliative cytology of normal human oral mucosa
J Dent Res 30, 12-18
- Morgenroth K, Petermann P und Peveling FJ (1964)
Über den Zahnfleischrand des Menschen
Dtsch Zahnärztl Z 19, 1046-1054
- Moseley R, Waddington RJ and Embery G (2002)
Hyaluronan and its potential role in periodontal healing
Dent Update 29, 144-148
- Mühlemann HR (1952)
Das weibliche Parodont unter dem Einfluss geschlechtsspezifischer Hormone
Stoma 5, 3-23
- Nagler RM and Baum BJ (2003)
Prophylactic Treatment Reduces the Severity of Xerostomia Following Radiation Therapy for Oral Cavity Cancer.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 129, 247–250
- Navazesh M, Christensen C and Brightman V (1992)
Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction.
J Dent Res 71, 1363–1369
- Nederfors T, Isaksson R, Mörnstad H and Dahlöf C (1997)
Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population – relation to age, sex and Pharmacotherapy.
Commun Dent Oral Epidemiol 25, 211–216
- Neumann-Jensen B, Hollmstrup P and Pindberg JJ (1977)
Smoking habits of 611 patients with oral Lichen planus.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 43, 410-415
- Oettl M (2000)
Biochemische Charakterisierung boviner testikulärer Hyaluronidase und Untersuchungen zum Einfluss von Hyaluronidase und Hyaluronsäure auf das Wachstum von Tumoren.
Med Diss, Universität Regensburg
- Oksala O, Salo T, Tammi R, Häkkinen L, Jalkanen M, Inki P and Larjava H (1995)
Expression of proteoglycans and hyaluronan during wound healing
J Histochem Cytochem 43, 125–135
- Orfanos CE und Garbe C (1994)
Therapie der Hautkrankheiten.
Springer Verlag, 247-264

- Page RC (1985)
Oral health status in the United States: Prevalence of inflammatory periodontal diseases.
J Dent Educ 49, 354–367
- Pagnacco A, Vangelisti R, Erra C and Poma A (1997)
Double blind clinical trias vs. placebo of a new sodium –hyaluronate-based gingival Gel.
Attualita Terapeutica Internazionale 15, 1–7
- Papanicolaou GN (1954)
Atlas of exfoliativ cytology
Camb Mass
- Papanicolaou GN and Traut HF (1948)
The epithelia of womans reproductive organs
New York, The Commenwealth Fund
- Papic M and Glickman I (1950)
Keratinization of the human gingiva in the menstrual cycle and menopause
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 3, 504-510
- Patterson RL, Peterson DA, Deinhardt F and Howard F (1975)
Rubella and rheumatoid arthritis: Hyaluronic acid and susceptibility of cultured rheumatoid synovial cells to viruses.
Proc Soc Exp Biol Med 149, 594–598
- Pindborg JJ (1987)
Atlas der Mundschleimhauerkkrankungen.
Dt. Ärzte- Verlag (Köln), 248-256
- Pinkus H (1951)
Examination of the epidermis by the strip method of removing horny layers. First Observations on the thickness of the horny layer and on the mitotic activity after stripping.
J Invest Dermatol 16, 383-386
- Pirnaza P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Piloni A and Bernard GW (1999)
Bacteriostatic Effects of Hyaluronic Acid.
J Periodontol 79, 370–374
- Pistorius A, Rockmann P, Martin M and Willershausen B (2002)
Effectiveness of hyaluronic acid (Gengigel) in the therapy of gingivitis.
Periodontal Res J Dent Res 81
- Pogrel MA, Lowe M, Stern R (1996)
Hyaluronan (hyaluronic acid) in human saliva.
Arch Oral Biol 41, 667-671

Pomowski R (2002)
Klinische und paraklinische Bewertung der Wirksamkeit der Hyaluronsäure
bei plaqueinduzierter Gingivitis
Med Diss, Universität Rostock

Porock D, Nikolett S and Cameron F (2004)
The Relationship Between Factors That Impair Wound Healing and the
Severity of Acute Radiation Skin and Mucosal Toxicities in Head And Neck
Cancer.
Cancer Nurs 27, 71–78

Presti D and Scott JE (1994)
Hyaluronan- mediated protective effect against cell damage caused by
enzymatically produced hydroxyl (OH.) adicals is dependent on
hyaluronan molecular mass.
Cell Biochem Funct 12, 281–288

Pschyrembel, W (1994)
Klinisches Wörterbuch. 257. Auflage, Walter de Gruyter;
Berlin-New York

Rabasseda X (1998)
Die therapeutische Rolle der Hyaluronsäure in der Therapie der Gingivitis.
Drugs Today 34 (Suppl. 3/D), 1–21

Ragaz A and Ackerman AB (1981)
Evolution, maturaltion and regression of lesions of lichen planus, new
observationd and correlations of clinical and histological findings.
Am J Dermatopathol 3, 5-15

Ramfjord SP (1961)
The periodontal status of boys 11-17 years old in Bombay, India.
J Periodontol 32, 237- 248

Ramirez-Amador V, Silverman SJ, Mayer P, Tyler M and Quivey J (1997)
Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and
pharyngeal radiation therapie.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 8,149–153

Randle HW (1987)
White lesions of the mouth.
Dermatol Clin 5, 641-650

Rink S (1977)
Die Bedeutung der Entnahmemethodik und Färbetechnik in der
parodontalen Exfoliativzytologie unter besonderer Berücksichtigung der
Methode nach Shorr und Pundel.
Med Diss, Universität Berlin

Rittermann V und Aurer-Koželj J (1964)
Das zytologische Bild der Mundschleimhaut
Dtsch Zahnärztl Z 19, 973-977

Ritz HL (1967)
Microbial population shifts in developing human dental plaque.
Arch Oral Biol 12, 1561–1568

Rivers JK, Jackson R and Orizaga M (1986)
Who was Wickham and what are his striae?
Int J Dermatol 25, 611-613

Röcken M (1988)
The pathogenesis of lichen ruber planus, a modern concept.
Z Hautkr 63, 911-914

Rogers HJ (1961)
“Hyaluronidases” in Biochemists’ Handbook, E.&F.M.
Spon Ltd., 242-245

Roos M (2001)
Zur Klinik und Karzinomhäufigkeit des Lichen ruber mucosae et planus.
Zahnärztliche Dissertation, Universität Köln

Saarilahti K, Kajanti M, Joensuu T, Kouri M and Joensuu H (2002)
Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and
sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: A
double blind prospective randomized phase 3 study.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 54, 479–485

Salem G (1989)
Oral lichen planus among 4277 patients from Gizan, Saudi Arabia.
Community Dent Oral Epidemiol 17, 322-324

Schiebler TH (1996)
Histologie
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 416

Schlosser–Hoppstock E (1989)
Hemmstoffe der Hyaluronat-synthase-Identifizierung, Isolierung und
Charakterisierung und ihre Wirkung auf Zellfunktionen.
Pharm chem Diss Universität München, Ludwig – Maximilianus

Schmitt D, Alario A and Thivolet J (1977)
Specific surface antigen of human B and T lymphocytes: the use in the
ultrastructural identification of cells extracted from cutaneous infiltrations.
J Cutan Pathol 4, 211

Scholz V (2003)
Zahnverlust trotz Kariesfreiheit
DZW 25, 12

Schreuss HT, Dörner W and Schöldgen W (1953)
Ein Beitrag zur zyklischen Allgemeinwirkung der Hormone
Hautarzt 4, 59-60

Schröder U (1959)
Ein Beitrag zur Zytodiagnostik der normalen Mundschleimhaut
Med Diss, München

Schroeder HE (1992)
Orale Strukturbilogie
4. Auflage, Thieme Stuttgart, New York

Schroeder HE and Listgarten MA (1997)
The gingival tissue: The architecture of Periodontal protection.
Periodontal 2000 N 13, 91–120

Schröder HE (2000)
Orale Strukturbilogie
Thieme, Stuttgart-New York

Schultz-Haudt SD, From SH and Nordbö H (1964)
Histochemical staining properties of isolated polysaccharide components of human gingiva.
Arch Oral Biol 9, 17-25

Schultz-Haudt SD (1966)
Anatomy and physiology of the periodontal structures- Review of the literature
in World Workshop in Periodontics, ed. S.P. Ramfjord,
D. A. Kerr and M. Ash, University of Michigan, 11-44

Schwartz S, Patrick D and Yueh B (2001)
Quality of life outcomes in the evaluation of head and neck cancer treatments.
Archives Otolaryngol Head Neck Surg 127, 673–678

Scott JE (1998)
Secondary and tertiary structures of hyaluronan in aqueous solution. Some biological consequences.
<http://www.glycoforum.gr.jp/science/hyaluronan/HA02/> HA02E.html

Scully C and El-Kom M (1985)
Lichen planus: review and update on pathogenesis.
J Oral Pathol Med 14, 431-458

Seegenschmiedt MH, Müller RP, Höffken K, Junginger T und Sauer H (2000)
Interdisziplinäre Bewertung von langfristigen Erfolgen in der Onkologie.
Dtsch Ärzteblatt (A) 97, 2395–2401

Sheehan-Dare RA, Cotterill JA and Simmons AV (1986)
Oesophageal lichen planus.
Br J Dermatol 115, 729-730

Sigusch B, Klinger G, Holtz H and Süss J (1992)
In vitro Phagocytosis by Crevicular Phagocytes in Various Forms of
Periodontitis
J Periodontol 63, 496-501

Silverman S and Griffith M (1974)
Studies on oral lichen planus. II. Follow up on 200 patients; clinical
characteristics and associated malignancy.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 37, 705-710

Silverman S, Gorsky M and Lozada-Nur F (1985)
A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus:
Persistence, remission, and malignant association.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 60, 30-34

Silverman S, Gorsky M, Losada-Nur F and Giannotti K (1991)
A prospective Study of Findings and Management in 214 patients with Oral
Lichen Planus.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 72, 665-670

Sklavounou AD, Saskaris G and Angelopoulos AP (1983)
Serum immunoglobulin and complement (C3) in oral lichen planus.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 55, 47-51

Skougaard MR (1970)
Cell renewal with special reference to the gingival epithelium.
Adv Oral Biol 4 Academic Press, New York, 261-288

Smolka H und Soost HJ (1965)
Grundriss und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Soost HJ und Baur S (1990)
Gynäkologische Zytodiagnostik, Lehrbuch und Atlas
Thieme Stuttgart- New York, 30-33

- Sorsa T, Ding Y and Salo T (1994)
Effects of tetracyclines on neutrophil, gingival and salivary collagenases. A functional and western-blot assessment with special reference to their cellular sources in periodontal diseases.
Ann N Y Acad Sci 732, 112–131
- Sreebny LM and Valdini A (1988)
Hyposalivation. Part 1: Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 66, 451–458
- Städtler R und Bethke G (1991)
Das Krankheitsbild des Lichen ruber der Mundschleimhaut.
Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 15, 200-206
- Stamenkovic I and Aruffo A (1995)
Hyaluronic Acid Receptors
Methods Enzymol 245, 195-215
- Steder I (1983)
Zytologische Untersuchungen zur Frühdiagnose des Mundhöhlenkarzinoms
Med Diss, Rostock
- Steffens HW (1965)
Vergleichende exfoliativ-zytologische Untersuchung der Mundschleimhaut mit Fluorochromierung und Färbung nach Papanicolaou.
Med Diss, Kiel
- Stegemann EA, Lange D und Wegner C (1974)
Experimentelle Untersuchung zur Standardisierung oraler exfoliativ-zytologischer Nachweisverfahren unter Verwendung des Keratinisations-indexes
Dtsch Zahnärztl Z 29, 472-477
- Steinbicker B (1988)
Mundschleimhautveränderungen - lokal bedingte Erscheinungen oder Symptome von Allgemeinerkrankungen?
Zahntechnik Berl, Germany West 29, 76-79
- Stokman MA, Spijkervet FKL and Wymenga ANM (2002)
Quantification of oral mucositis due to radiotherapy by determining viability and maturation of epithelial cells.
J Oral Pathol Med 31, 153–157
- Stone A (1953)
Keratinization of the oral mucosa in the aged male
J Dent Med 8, 69-71

Strauss RA, Fattore L and Soltani K (1989)
The association of mucocutaneous lichen planus and chronic liver disease.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 68, 406-410

Stüttgen G (1978)
Lichen planus heute.
Z Hautkr 53, 766-773

Tammi R, Tammi M, Hakkinen L and Larjava H (1990)
Histochemical localization of hyaluronate in human oral epithelium using a specific hyaluronate-binding probe.
Arch Oral Biol 35, 219-224

Tan RSH (1974)
Thymoma, acquired hypogammaglobulinaemia, Lichen planus, alopecia areata, vitiligo
Proc R Soc of Med 67, 196

Tan RSH, Hayes JP and Byrom NA (1975)
Identification of Lymphoid cells in the cutaneous infiltrate of skin reticuloses and Lichen planus.
Br J Dermatol 93, 16

Thomas L, Byers HR, Vink J and Stamenkovic I (1992)
CD 44 regulates tumor cell migration on hyaluronate-coated substrate.
J Cell Biol 118, 971-977

Thonard JC and Sherp HW (1962)
Histochemical demonstration of acid mucopolysaccharides in human gingival epithelium intercellular space.
Arch Oral Biol, 125-136

Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J and Pindborg JJ (1988)
Course of various clinical forms of oral lichen planus.
A prospective follow-up study of 611 patients
J Oral Pathol Med 17, 213-218

Toole BP (1981)
Glycosaminglycans in morphogenesis. Cell Biology of the Extracellular Matrix
Plenum Press 259-294

Toole BP (1982)
Developmental role of hyaluronate.
Connect Tissue Res 10, 93-100

Toole BP (1990)
Hyaluronan and its binding proteins, the hyaladherins.
Cell Biol 2, 839-844

- Toole BP (1991)
Proteoglycans and hyaluronan in morphogenesis and differentiation.
Hay ED (Hrsg.): Cell biology of extracellular matrix.
New York: Plenum Press, 305–341
- Toole BP (1997)
Hyaluronan in morphogenesis.
J Intern Med 242, 35 –40
- Topoll HH (1989)
Heutiger Stand der Ätiologie und Pathogenese parodontaler Erkrankungen
ZWR 6, 535-538
- Topoll HH (1990)
Vergleichende Untersuchungen bei fortgeschrittener und
superfizieller marginaler Parodontitis.
Dtsch Zahnärztl Z 45, 163-168
- Toto PD and Grandel ER (1969)
Acid mucopolysaccharides in the oral epithelium.
J Dent Res 45, 211-213
- Trott JR (1957)
A histological investigation into the keratinization found in human gingiva
Br Dent J 103, 421-427
- Tyldesley WR (1978)
Farbatlas der Mundkrankheiten.
Hanser-Verlag, München, Wien
- Unanue ER (1980)
Cooperation between mononuclear phagocytes and
lymphocytes in immunity.
N Engl J Med 303, 977
- Van Hecke T, Kint A and Temmerman L (1981)
A Lichenoid eruption induced by penicillamine.
Arch Dermatol 117, 676-677
- Varma R and Varma RS (1983)
Mucopolysaccharides of body fluids in health and disease.
New York: Walter de Gruyter, 91-110
- Vincent SD, Fotos PG, Baker KA and Williams TP (1990)
Oral lichen planus: The clinical, historical, and therapeutic features of
100 cases.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 70, 165-171

- Voute ABE, De Jong WFB, Schulten EAJM, Snow GB and van der Waal I (1992)
Possible premalignant character of oral lichen planus. The Amsterdam experience.
J Oral Pathol Med 21, 326-329
- Waechter R (1978)
Technik und Indikation der Zytodiagnostik für die Früherkennung des Karzinoms
Schweiz Monatsschr Zahnheilkd 88, 829-836
- Walker DM (1976)
Identification of subpopulations of lymphocytes and macrophages in the infiltrate of lichen planus lesions of skin and oral mucosa.
Br J Dermatol 94, 529-534
- Wannenmacher M (1964)
Studien über die Einwirkung von Zahnpflegemitteln auf die Gingiva und die Mundschleimhaut nach zytologischen Untersuchungen
DDZ 18, 413
- Weerkamp AH, Wagner K, Vissink A and Gravenmade EJ (1987)
Effect of the application of a mucin-based saliva substitute on the oral microflora of xerostomic patients.
J Oral Pathol 16, 474-478
- Weigel PH, Fuller GM and LeBoeuf RD (1986)
A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing.
J Theor Biol 119, 219-234
- Weinmann J (1940)
Types of keratinization in the human oral mucosa
J Dent Res 19, 57-71
- Weinmann JG and Meyer J (1959)
Types of keratinization in the human gingiva
J Invest Dermatol 32, 87-94
- Wentz FM, Maier AW and Orban B (1952)
Age changes and sex differences in the clinically „normal“ gingiva
J Periodontol 22, 13-24
- Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MMJ, Boonzaaijer M, Visch LL and Schmitz PIM (2002)
Patients With Head And Neck Cancer Cured By Radiation Therapy: A Survey Of The Dry Mouth Syndrome In Long-Term Survivors.
Head Neck, 737-747

Wilson E (1869)
Lichen Planus.
J Cutan Med 3, 117-132

Wisniewski HG, Hua JC, Poppers DM, Naime D, Vilcek J and Cronstein BN (1996)
TNF/IL-1-induceble protein TSG-6 potentiates plasmin inhibition by inter-alpha-inhibitor and exerts a strong anti-inflammatory effect in vivo.
J Immunol 156, 1609–1615

Xu Y (2002)
Die Anwendung von lokal applizierter Hyaluronsäure während einer 3-monatigen Initialbehandlung einer marginalen Parodontitis: eine klinische und mikrobiologische Studie.
Zahn Med Diss, Universität Bonn

Zellner P und Klinger G (1982)
Oral-zytologische Untersuchungen zum Einfluss kontraceptiver Kombinationspräparate im Vergleich zu Menstruation und Schwangerschaft
Stomatol DDR 32, 673-677

Zimmermann ER und Zimmermann AL (1965)
Der Einfluss von Rasse, Rauchen, Mund- und Allgemeinerkrankungen auf die exfoliative Zytologie des Mundes
J Dent Res 44, 627-631

Zimmermann JS, Wilhelm R, Niehoff P, Schneider R, Kovacs G und Kimmig B (1998)
Prophylaxe und Therapie akuter Strahlenfolgen an Haut und Schleimhaut.
Strahlenther Onkol 174, 142–148

Zimmerman RP, Mark RJ, Tran LM and Juillard GF (1997)
Concomitant pilocarpine during head and neck irradiation is associated with decreased posttreatment xerostomia.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 37, 571–575

Fragebogen zur Anwendung von Gengigel® Prof

Name/Nr. des Patienten:

Krankheitsbild:

Geb. am :

Anschrift:

Telefon:

- Unter welcher **Art der Beschwerden** leiden Sie? (Kurzbeschreibung der Symptome)

- **Wann und wie** beeinträchtigt Sie Ihre Erkrankung? (z.B. Sprechen, Essen, Schlucken)

- Trat eine **Veränderung** während der Anwendung von Gengigel® Prof auf? (zutreffendes bitte ankreuzen)
 - ☐ keine Besserung
 - ☐ geringe Besserung
 - ☐ deutliche Besserung
 - ☐ ausgeprägte Besserung

- **Ab wann** trat eine Veränderung auf? (Tag der Anwendung oder genauer)

- **Wie** äußerten sich die Veränderungen?

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die ständige wertvolle Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit möchten wir Frau Professor Dr. G. Klinger sehr herzlich danken.

Lebenslauf

Vor- und Zuname	Christian Nacke
Geburtsdatum	02.07.1977
Geburtsort	Gotha
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Wohnort	99867 Gotha
	Querstrasse 1
Familienstand	ledig
Schul Ausbildung	
01.08.1984-31.07.1991	Polytechnische Oberschule
	Theodor Neubauer, Gotha
01.08.1991-31.07.1996	Gymnasium Ernestinum, Gotha
	Abschluss: Allgemeine
	Hochschulreife
Zivildienst	
01.09.1996-01.10.1997	
Berufsausbildung	
15.10.1997-23.01.2003	Studium der Zahnmedizin
	an der
	Friedrich-Schiller-Universität
	Jena
	Abschluss: Staatsexamen
13.01.2003	Approbation als Zahnarzt
Berufliche Tätigkeit	
15.01.2003-31.03.2005	Assistenz Zahnarzt
	Praxis Dr. med. D. Nacke
	Querstrasse 4, 99867 Gotha
seit 01.04.2005	Niederlassung als
	selbstständiger Zahnarzt
	Querstrasse 4, 99867 Gotha

Ort, Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Vor- und Zuname	Sylvia Nebel
Geburtsdatum	01.02.1977
Geburtsort	Sonneberg
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Wohnort	99867 Gotha Querstrasse 1
Familienstand	ledig
Schul Ausbildung	
01.08.1983-31.07.1991	Polytechnische Oberschule Otto-Grotewohl, Sonneberg
01.08.1991-31.07.1997	Arnold-Gymnasium, Neustadt bei Coburg Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Berufsausbildung	
15.10.1997-31.03.2003	Studium der Zahnmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena Abschluss: Staatsexamen Approbation als Zahnärztin
13.01.2003	
Berufliche Tätigkeit	
01.04.2003-31.03.2005	Assistenz Zahnärztin Praxis Dr. Karl-Friedrich Rommel Schulhöf 2, 99880 Mechterstädt
01.04.2005-31.03.2006	Entlastungsassistent Praxis Dr. Karl-Friedrich Rommel Schulhöf 2, 99880 Mechterstädt
Ort, Datum	Unterschrift

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Frau Prof Dr. G. Klinger,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift der Verfasser

Bei der vorliegenden Dissertationsschrift wurden die folgenden Kapitel bearbeitet

- | | |
|----------------------|---|
| von Christian Nacke: | <ul style="list-style-type: none">- 3.4 Hyaluronsäure- 3.5 Gingivitis- 3.6 Xerostomie nach therapeutischer Strahlentherapie |
| von Sylvia Nebel: | <ul style="list-style-type: none">- 3.1 Die Morphologie der Mundschleimhaut- 3.2 Histologie und Zytologie der Mundschleimhaut- 3.3 Die exfoliativ-zytologische Methode zur Beurteilung von Schleimhautveränderungen- 3.7 Lichen ruber planus |

Die anderen Kapitel der Arbeit wurden von Christian Nacke und Sylvia Nebel erarbeitet.

Die klinische Untersuchung wurde von Christian Nacke, die mikroskopische Arbeit von Sylvia Nebel durchgeführt.

Ort, Datum

Unterschrift

**Klinische und zytologische Untersuchungen zum
Einfluss von Gengigel® Prof auf Gingiva und
Mundschleimhaut**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-
Schiller-Universität Jena

von

Christian Nacke

geboren am 02.07.1977 in Gotha

und

Sylvia Nebel

geboren am 01.02.1977 in Sonneberg

Gutachter

1. _____

2. _____

3. _____

Tag der öffentlichen Verteidigung: